



Méthodologie pour l'évaluation de la qualité de vie adaptée à la fin de vie des patients atteints d'un cancer

Anne-Lise Poirier Septans

► To cite this version:

Anne-Lise Poirier Septans. Méthodologie pour l'évaluation de la qualité de vie adaptée à la fin de vie des patients atteints d'un cancer. Anatomie, Histologie, Anatomopathologie [q-bio.TO]. Université de Franche-Comté, 2014. Français. NNT : 2014BESA3004 . tel-01146644

HAL Id: tel-01146644

<https://theses.hal.science/tel-01146644>

Submitted on 28 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Méthodologie pour l'évaluation de la qualité de vie adaptée à la fin de vie des patients atteints d'un cancer

THESE

Présentée et soutenue
publiquement le 28 mai 2014

par

Anne-Lise Septans

en vue de l'obtention du titre de

Docteur de l'Université de Franche-Comté

Spécialité : Recherche clinique, innovation technologique

Composition du jury :

Docteur Anne Autier-Brédart, rapporteur

Université Paris Descartes, Paris

Docteur Natacha Heutte, maître de conférences, rapporteur

Université de Caen-Basse
Normandie, Caen

Professeur Marilène Filbet, examinateur

Centre hospitalier, Lyon sud

Docteur Jean-Marie Commer, examinateur

ICO, Paul Papin, Angers

Professeur Mariette Mercier, co-directeur de thèse

Université de Franche-Comté

Professeur Franck Bonnetain, directeur de thèse

Université de Franche-Comté

Remerciements

A Monsieur le Professeur Franck Bonnetain,

Franck, un grand merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail, de m'avoir transmis un peu de votre savoir, m'avoir fait partager votre intérêt pour l'évaluation de la qualité de vie, m'avoir accordé de votre temps si précieux, de vos encouragements pour ne pas abandonner, votre gentillesse et votre patience. Soyez ici assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Mariette Mercier,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté d'encadrer mon travail, de votre gentillesse, de votre disponibilité et de vos précieux conseils. Soyez assurée de toute ma gratitude et mon profond respect.

A Madame le docteur Anne Brédart Autier,

Je vous remercie sincèrement, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'intérêt que vous avez porté à ce projet malgré votre emploi du temps surchargé. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

A Mademoiselle, le docteur Natacha Heutte, maître de conférence,

Natacha, comment vous remercier, vous êtes mon sauveur des derniers instants, votre soutien, vos bons conseils, votre grande gentillesse ont été pour moi de précieux alliés dans des moments parfois difficiles. Je tiens à vous remercier profondément d'avoir accepté de juger mon travail.

A Madame le Professeur Marilène Filbet,

Je vous remercie sincèrement, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'intérêt que vous avez porté à ce projet. Soyez assurée de ma gratitude.

A Monsieur le docteur Jean-Marie Commer,

Je vous remercie vivement d'avoir été présent dès le tout début du projet, de votre soutien, de votre gentillesse et de votre disponibilité. Soyez ici assuré de ma reconnaissance.

A Fabrice, sans toi le projet de thèse n'aurait jamais vu le jour...alors merci d'avoir pris l'apéro avec moi à Dijon lors des réunions des statisticiens des centres de lutte, d'avoir discuté de moi dans mon dos et de m'avoir proposé de réaliser cette thèse entourée de toi et de Franck. Et puis tout simplement, un grand merci pour ta confiance, ta gentillesse, ta disponibilité, tes conseils.

A Monsieur le Professeur Patrick Arveux, Monsieur le Professeur Régis Aubry, Monsieur Christophe Mino, Madame Isabelle Colombet et Madame le Professeur Mougin pour leur soutien à ce projet.

A mon coach personnel, merci Manou de tout ce temps consacré à mon travail, à ta disponibilité, ta gentillesse, tes bons conseils et aux longues discussions pour éclairer « la chose ».

A Magali, ma « vieille » collègue et amie, merci de ton temps, de ton aide, de tes conseils et de ton soutien de tous les jours. Tu seras d'accord avec moi, merci aux informaticiens de nous avoir installé Word 2010...

A Virginie, Loïc, Marine, Claire, et tous ceux qui ont eu l'occasion de passer dans le bureau au mauvais moment..., merci de votre soutien quant à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à Cyriaque, pour ces innombrables publications que tu as réussi à dénicher dans des délais de fou.

A ma famille et à ma belle-famille, merci beau-papa, merci belle-maman, sans vous ceci était juste impossible. Merci maman pour ta relecture attentive.

A mon petit mari, d'être là tout le temps et d'y avoir cru...

A mes deux loustics, Timothé et Zacharie, j'espère qu'ils seront fiers de leur maman...

Tables des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements | 2 |
| Tables des matières..... | 4 |
| Introduction générale..... | 6 |
| Partie 1 : Revue de la littérature | 8 |
| Chapitre 1 : La qualité de vie relative à la santé | 8 |
| 1. Définition de la qualité de vie | 8 |
| 2. Spécificité de la qualité de vie relative à la santé | 9 |
| 3. La qualité de vie : un concept multidimensionnel | 10 |
| 4. Modèles conceptuels de la qualité de vie relative à la santé | 10 |
| 5. Place de la qualité de vie en tant que critère de jugement en oncologie | 12 |
| Chapitre 2 : Les instruments de mesure de la qualité de vie | 15 |
| 1. Instrument : générique ou spécifique..... | 16 |
| 2. Les différentes modalités d'évaluation..... | 17 |
| 2.1. Les entretiens structurés..... | 17 |
| 2.2. Les auto-questionnaires | 17 |
| 2.3. Les questionnaires sous forme d'entretien..... | 17 |
| 2.4. Les hétéro-questionnaires | 18 |
| 3. Le format des réponses..... | 18 |
| 3.1. Les échelles visuelles analogiques (EVA)..... | 18 |
| 3.2. Les échelles de type Likert | 19 |
| 3.3. Les échelles à extrémités | 20 |
| 3.4. Les listes récapitulatives..... | 20 |
| 4. La mesure obtenue | 20 |
| 5. Les qualités psychométriques des instruments de mesure de la qualité de vie | 21 |
| 5.1. La validité du fond..... | 21 |
| 5.2. La validité du critère..... | 22 |
| 5.3. La fiabilité | 23 |
| 5.4. La sensibilité au changement | 26 |
| 6. L'adaptation d'un questionnaire dans une autre langue..... | 32 |
| 6.1. L'adaptation culturelle | 32 |
| 6.2. La validation | 34 |
| Chapitre 3 : L'analyse des données | 35 |

| | | |
|--|---|-----|
| 1. | Considérations méthodologiques | 35 |
| 2. | Les modèles pour mesures répétées (analyse longitudinale)..... | 36 |
| 3. | Les courbes de croissance | 37 |
| 4. | Temps jusqu'à détérioration d'un score | 37 |
| 5. | Modèle IRT | 38 |
| Chapitre 4 : La qualité de vie en fin de vie en oncologie..... | | 40 |
| 1. | La fin de vie en oncologie : quand aborder la période dite de fin de vie..... | 40 |
| 2. | Définition de la qualité de vie en fin de vie..... | 42 |
| 3. | Les domaines spécifiques..... | 43 |
| 4. | Les particularités de l'évaluation de la qualité de vie en fin de vie | 44 |
| 4.1. | Quel type de questionnaire privilégier ? | 44 |
| 4.2. | Le mode de passation des instruments de mesure..... | 45 |
| 4.3. | La validation des propriétés psychométriques : une particularité..... | 46 |
| 4.4. | Les données manquantes..... | 46 |
| 4.5. | Le rôle du personnel médical | 48 |
| 5. | Les instruments de mesure existants..... | 49 |
| 5.1. | Sélection des instruments | 49 |
| 5.2. | Présentation des instruments sélectionnés | 52 |
| 5.3. | Validation psychométrique des instruments de mesure | 60 |
| 6. | L'évaluation de la qualité de vie en fin de vie demeure à investiguer..... | 64 |
| Partie 2 : Travaux personnels | | 65 |
| Publication n°1 : Qualité de vie et transfusion en cancérologie : revue de la littérature | | 67 |
| Publication n°2 : Health-related quality of life in cancer patients at the end of life, translation, validation, and longitudinal analysis of specific tools: study protocol for a randomized controlled trial | | 73 |
| Publication n°3 : Report on the first stages in the translation of measures of Health-Related Quality Of Life at the end of life..... | | 84 |
| Partie 3 : Discussion générale | | 113 |
| Conclusion et perspectives..... | | 120 |
| Références..... | | 121 |
| Annexe..... | | 127 |
| Annexe 1 : Liste des instruments identifiés | | 127 |
| Annexe 2 : Liste des publications | | 130 |

Introduction générale

Des fossiles préhistoriques semblent l'attester, le cancer est une maladie qui a toujours existé. Récemment, une équipe américano-croate a mis en évidence une tumeur osseuse sur une côte fossilisée d'un homme de Néandertal, vivant il y a près de 120 000 ans [1].

Historiquement, le texte le plus ancien faisant référence à la maladie cancéreuse (ou du moins, qui en fait une description qui y ressemble fortement) daterait de l'ancien empire égyptien (vers -2800), il s'agit du papyrus chirurgical de Edwin Smith.

C'est à Hippocrate au V^e siècle avant Jésus-Christ que l'on doit la première description précise de cette maladie. Il lui donnera le nom de cancer, trouvant sa méthode de propagation similaire à la forme des pattes du petit crabe. Pour lui, « il vaut mieux ne pas traiter ceux qui ont des cancers occultes. Les malades meurent bientôt s'ils sont traités, s'ils ne le sont pas, ils vivent plus longtemps »

Aujourd'hui, la médecine a fait d'énormes progrès, principalement ces cinquante dernières années. Elle permet à présent de lutter activement contre la maladie cancéreuse. La guérison est envisageable pour les cancers de bon pronostic traités précocement.

Néanmoins, selon le type de cancer, sa localisation, son extension, et malgré le développement constant des thérapeutiques, celles-ci ne permettent souvent que de contrôler la maladie. La vie du patient est alors jonchée de phase de stabilité et de progressions ou de récidives successives de la maladie, et ce jusqu'à la fin de sa vie.

Ces dernières années, la mortalité a nettement diminué en France. On peut se demander alors quelles sont les conditions de vie de ces patients lorsqu'il n'existe plus de solution thérapeutique permettant de contrôler leur maladie.

Pour faire face à cette modification de la population des patients atteints d'un cancer, de nombreuses mesures sont mises en place pour améliorer la prise en charge des patients en fin de vie dans les unités de soins, qu'elles soient palliatives ou non. Ainsi, le plan cancer 2014-2019 publié le 4 février 2014 fait de la qualité de vie une de ses grandes priorités. En effet, l'axe n°2 a pour objectif de « préserver la continuité et la qualité de vie »

La fin de vie pose des questions sociales, morales et éthiques autant que médicales. Faut-il administrer des traitements anti-cancéreux, souvent très toxiques, jusqu'au dernier moment ? Comment en évaluer l'impact sur la qualité de vie du patient ? Quels sont les moyens mis à disposition pour évaluer la qualité de vie de ces patients en fin de vie ?

Les patients atteints d'un cancer avancé, en phase palliative ou terminale, constituent une population sensible, vulnérable à laquelle une attention toute particulière doit être apportée. C'est pourquoi l'objectif principal de ce travail est de contribuer à l'amélioration de la méthode d'évaluation de la qualité de vie de cette population spécifique.

Le présent mémoire se décompose en trois parties.

La première partie présente une revue de la littérature sur la qualité de vie. Ainsi nous présenterons la définition de la qualité de vie, sa conceptualisation, la typologie des instruments permettant d'en appréhender une mesure. Nous spécifierons les caractéristiques propres à notre population d'étude, puis nous présenterons les méthodes principales permettant l'analyse des données de qualité de vie.

La deuxième partie présente, sous la forme de trois articles, les travaux réalisés dans le cadre de cette approche méthodologique. Deux d'entre eux ont été publiés dans des revues à comité de lecture, le troisième a été récemment soumis pour publication.

La troisième partie présente une discussion générale, au-delà de la discussion proposée dans chacun des articles présentés ci-dessus.

Partie 1 : Revue de la littérature

Chapitre 1 : La qualité de vie relative à la santé

Cette partie présente la définition de la qualité de vie et ses particularités, la spécificité de la qualité de vie relative à la santé, les domaines nécessairement pris en compte pour l'évaluation de la qualité de vie et enfin l'importance du modèle conceptuel de Wilson et Cleary [2] pour comprendre les liaisons entre les différents domaines et par conséquent les éléments importants à prendre en compte.

Notez qu'à partir du paragraphe 3 du présent chapitre, nous n'utiliserons plus que la formulation qualité de vie pour parler de qualité de vie relative à la santé.

1. Définition de la qualité de vie

C'est à partir de la définition de la santé donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1948, définissant la santé comme étant « un état complet de bien-être physique, mental et social, et qui ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité » [3] que l'intérêt pour l'évaluation de la qualité de vie des patients a pris de l'ampleur. En effet, l'OMS replace la santé dans un contexte plus général. Jusqu'alors, la santé n'avait été étudiée que sous des aspects objectifs, cliniques ou biologiques (symptômes, événements indésirables, résultats biologiques...). Elle explorera désormais des aspects plus subjectifs (le ressenti vis-à-vis du traitement, la vision de soi...). Ainsi, la santé n'est plus seulement liée à la maladie ou à l'invalidité mais également au bien-être physique, mental et social. Les cliniciens ne doivent plus travailler dans l'unicité de la maladie mais dans la pluridimensionnalité du patient.

À partir de cette nouvelle approche de la santé, l'évaluation de la qualité de vie prend tout son sens. De nombreuses équipes de chercheurs vont travailler sur le sujet et présenter leur propre définition de la qualité de vie. Il n'existe donc pas de définition universelle précise de la qualité de vie.

Selon les équipes, la qualité de vie est définie comme :

- « Une satisfaction individuelle globale avec la vie et le sens général de son bien-être personnel »[4] ;
- « La perception subjective de satisfaction ou bonheur avec la vie dans les domaines importants pour l'individu » [5] ;

- « L'évaluation de satisfaction que font les patients de leur niveau actuel de fonctionnement par rapport à ce qu'ils perçoivent comme possible ou idéal »[6] ;
- « Un large éventail d'expériences humaines liées au bien-être de chacun. [...]La qualité de vie est définie par des expériences, des états et des perceptions subjectives [...]. Le terme « qualité de vie » va au-delà de la santé à proprement parler, mais elle est influencée par la perception que l'individu a de son environnement physique, psychologique, social, économique et politique » [7].

Ces définitions ont cependant toutes en commun d'intégrer des considérations objectives et des considérations subjectives. De ces variantes se dégage un cadre consensuel conformément au cadre global défini en 1948 par l'OMS. Il n'est guère étonnant alors que la définition la plus souvent évoquée soit celle proposée par l'OMS en 1993 : « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement » [8].

Finalement, quelle que soit la définition que l'on retienne de la qualité de vie, la subjectivité de son appréciation est recherchée, dans la mesure où c'est le patient lui-même qui est le premier interprète de son ressenti, selon ses émotions et son environnement.

2. Spécificité de la qualité de vie relative à la santé

Lorsque l'on parle de qualité de vie relative à la santé il s'agit de spécifier qu'il est question de la qualité de vie étudiée dans un contexte médical. C'est « l'impact de la santé, incluant la maladie et le traitement sur le bien-être social, physique et psychologique » du patient [9].

La qualité de vie relative à la santé est également définie comme étant «un état de bien-être qui repose sur deux composants : (1) la capacité à réaliser des activités journalières qui reflètent le bien-être physique, psychologique et social ; (2) la satisfaction du patient avec son niveau de fonctionnement, le contrôle de sa maladie et des symptômes reliés à son traitement » [10, 11].

Ainsi le qualificatif relatif à la santé, qui peut sembler réduire le champ d'application de la qualité de vie, l'accroît au contraire, en insistant sur l'importance qu'il y a à considérer l'individu dans sa globalité contextuelle, dont la pathologie tout comme la médicalisation en sont de possibles composantes.

Dans la suite de ce travail, par commodité de langage, nous parlerons elliptiquement de qualité de vie pour évoquer la qualité de vie relative à la santé [12].

3. La qualité de vie : un concept multidimensionnel

Si les auteurs diffèrent sur la définition précise de la qualité de vie, un large consensus est établi pour la définir comme un concept multidimensionnel (cf. § 1 et 2 précédents) [2, 7, 10]. Néanmoins, des divergences existent sur la structure qu'elle doit prendre. En effet, pour certains auteurs, l'évaluation de la qualité de vie se structure au minimum autour de trois dimensions, que sont les domaines du physique, du psychologique et du social [9, 10]. Pour d'autres équipes une évaluation de la qualité de vie doit impérativement reposer sur un domaine supplémentaire, la symptomatologie, permettant ainsi une évaluation de la qualité de vie selon quatre dimensions au minimum [13, 14].

Ces propositions permettent de constituer les éléments fondamentaux à prendre en considérations pour évaluer la qualité de vie. Toutefois, il n'est pas interdit, il est même souhaitable, d'asseoir ces évaluations sur des domaines supplémentaires nécessairement sources d'enrichissement selon le sujet de recherche et conséquemment selon les axes d'investigations et d'analyse plus spécifiques choisis. Ainsi, l'image du corps, la fonction cognitive, la sexualité, les rapports avec l'équipe médicale, la politique, l'économie sont des domaines contribuant potentiellement à l'évaluation de la qualité de vie [2, 9, 15].

4. Modèles conceptuels de la qualité de vie relative à la santé

Afin de mieux comprendre et visualiser les relations existantes entre les éléments pris en compte pour l'évaluation de la qualité de vie (domaines sus-cités, éléments environnementaux...), Wilson et Cleary ont développé un modèle conceptuel permettant d'appréhender les relations causales et les interactions existantes entre ces différents éléments et, ainsi, facilitant la méthodologie des interventions cliniques relatives à la qualité de vie [2].

Contrairement aux modèles proposés antérieurement, que nous ne présenterons pas ici [16-19], celui-ci rassemble et met en relation deux aspects de la recherche : les sciences médicales et les sciences sociales.

Ce modèle constitué de 5 niveaux permet de visualiser l'enchaînement des facteurs biologiques, cliniques, physiques, psychologiques et sociaux qui modulent la qualité de vie (**figure 1**).

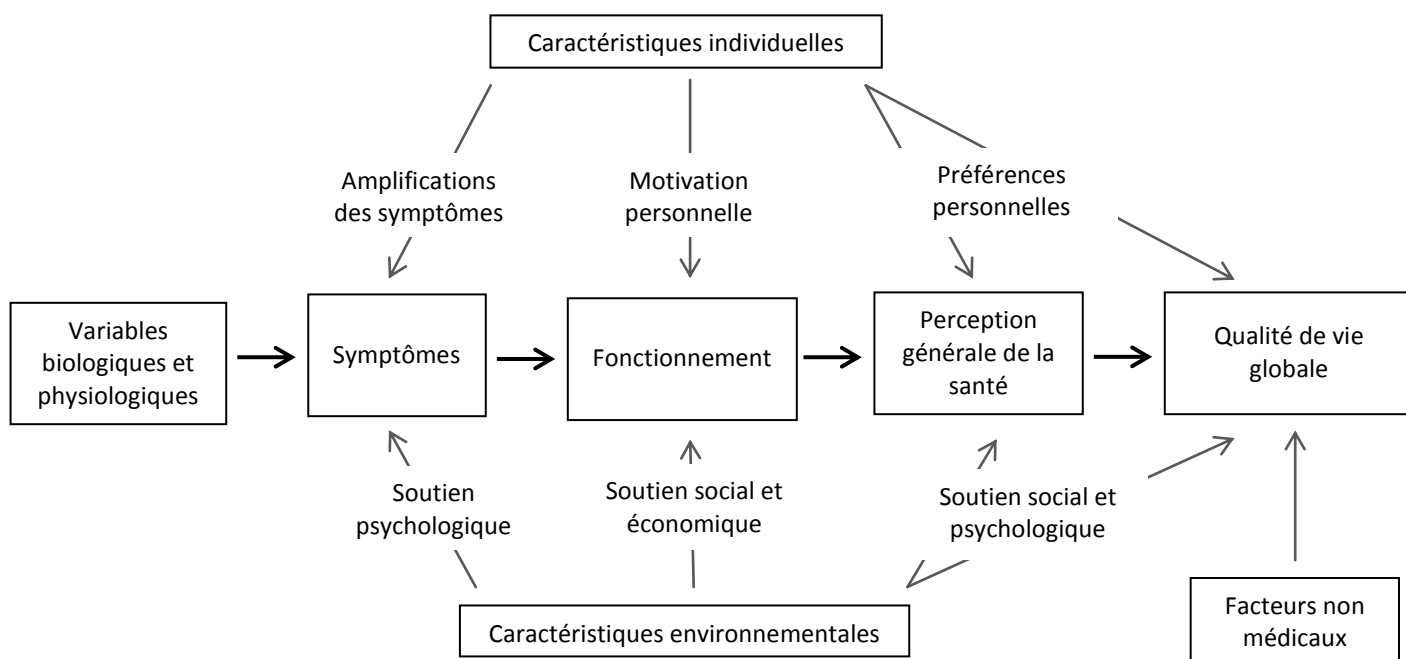


Figure 1 : Modèle conceptuel représentant les relations entre les différents éléments nécessaires à l'évaluation de la qualité de vie, d'après Wilson et Cleary [2].

D'autres équipes ont depuis travaillé sur ce modèle pour développer et préciser l'influence des facteurs environnementaux et individuels.

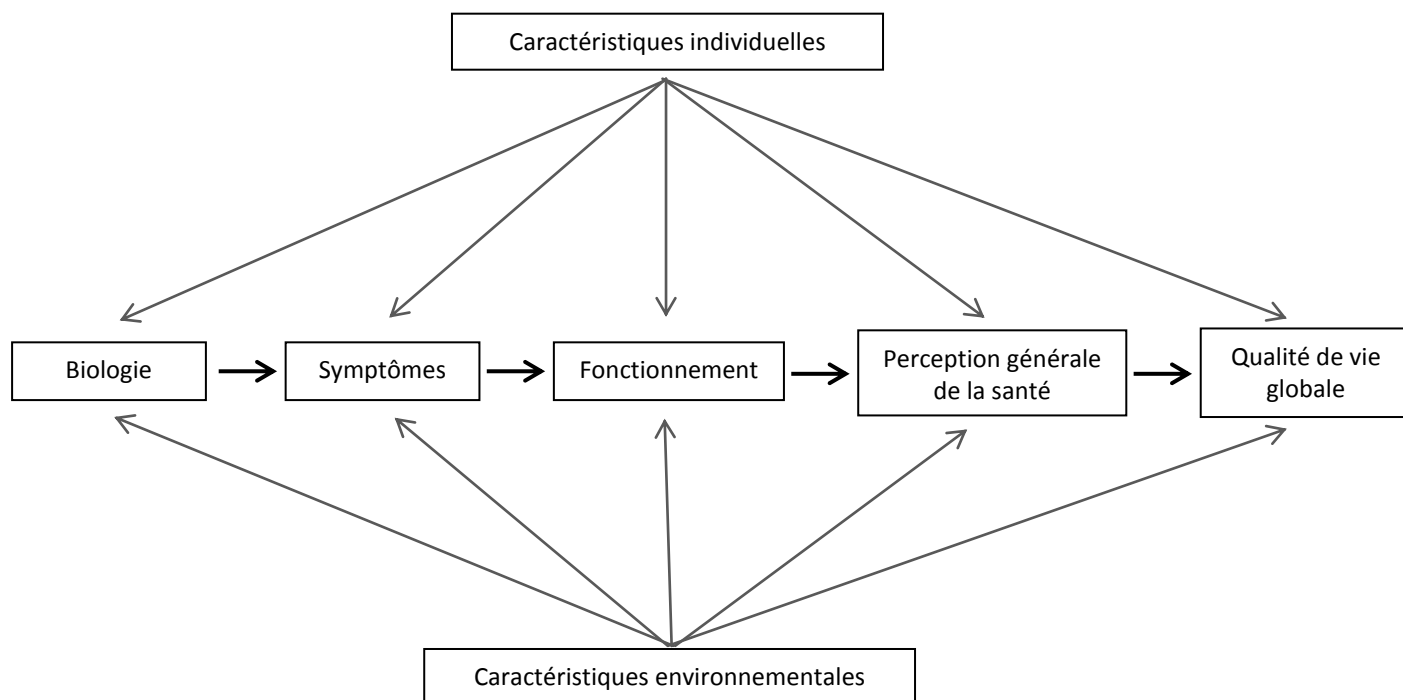


Figure 2 : Révision du modèle conceptuel de Wilson et Cleary, d'après Ferrans [20]

Le modèle révisé, présenté **figure 2**, ne spécifie plus quel est le facteur qui influe sur le niveau étudié. Ainsi, les facteurs psychologiques, les facteurs sociaux, les facteurs économiques, les motivations personnelles... sont supprimés pour laisser place à une généralisation. Le niveau biologie, qui n'était soumis à aucune influence extérieure, est à présent soumis aux influences des caractéristiques individuelles et environnementales. L'influence spécifique des facteurs non médicaux sur la qualité de vie globale est supprimée. Les facteurs non médicaux sont considérés comme faisant partie intégrante des facteurs individuels et environnementaux [20].

Cette *aggiornamento*, plus généraliste et plus simple, va permettre de proposer un cadre conceptuel pour développer des instruments de mesures méthodologiquement robustes car le modèle permet de mieux appréhender la notion de qualité de vie et ses éléments intrinsèques [2, 20].

5. Place de la qualité de vie en tant que critère de jugement en oncologie

On appelle critère de jugement en oncologie, les critères permettant de conclure sur l'efficacité thérapeutique d'un traitement en oncologie.

Si on se réfère aux directives de la *Food and Drug Administration* (FDA), les critères de jugement principaux sont la survie globale (délai entre la date de diagnostic de la maladie et la date de décès) et les critères basés sur l'évaluation de la tumeur, à savoir le taux de réponse (proportion de patients pour lesquels le traitement a eu un effet significatif sur la tumeur), la survie sans progression (par exemple, délai entre une date de début de traitement et la date où la première évolution de la maladie est constatée ou le décès quelle qu'en soit la cause) et la survie sans maladie (délai pendant lequel le patient ne présente plus de maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause) [21-25].

Si la FDA propose également des critères basés sur l'évaluation des symptômes (tolérance ou qualité de vie) comme critères de jugement potentiels, elle ne les présente pas comme des critères principaux (hormis, pour les essais de phase I, la tolérance est l'objectif principal puisqu'il s'agit de définir des doses limitantes toxiques).

Bien que critère secondaire, la tolérance, demeure un critère de jugement majeur pour les essais cliniques de phase II et III. Pour certains essais de phase II, le critère de jugement principal est d'ailleurs composé des deux paramètres que sont l'efficacité d'un traitement et la tolérance [26].

Couramment, si la FDA reconnaît l'importance de prendre en compte le point de vue du patient dans l'évaluation des soins et de la santé [27], elle met l'accent sur plusieurs aspects limitants de cette démarche :

- le recueil parfois malaisé des données ;
- la fréquence des données manquantes ;
- le manque de validité des instruments permettant de la mesurer ;
- la nécessité que la personne interrogée ou la personne qui recueille les données ne transforme pas la réalité ;
- la difficulté d'interprétation des résultats et de conclusion [22].

Néanmoins, de nombreux auteurs promeuvent la qualité de vie en tant que critère de jugement dans les essais cliniques et particulièrement en oncologie [10, 27, 28].

Ainsi, dès 1989 l'évaluation de la qualité de vie en tant que critère de jugement dans les essais de phase III randomisés a été proposée, après qu'elle eut permis de mettre en évidence une différence entre deux traitements alors que les critères habituels ne le permettaient pas [29].

A partir de cette première approche, de nombreux articles sont venus encourager l'utilisation de la qualité de vie comme critère de jugement. Les raisons sont nombreuses, nous proposons ici de citer les plus importantes [7, 9, 10, 15, 27, 30, 31] :

- il est nécessaire de prendre en compte le ressenti du patient dans la prise en charge de sa maladie – en effet, le patient est le meilleur témoin pour constater une modification de sa santé ;
- les critères standards ne tiennent pas compte des aspects physiques, psychologiques, sociaux et environnementaux dans l'évaluation d'un traitement – un nouveau traitement, une nouvelle fréquence d'administration... ne doivent pas détériorer la qualité de vie d'un patient ;
- une meilleure qualité de vie pourrait influencer la durée de survie des patients ;
- un meilleur contrôle de la chronicité de la maladie est actuellement en développement, mais se pose la question des conditions de vie pour le patient ;
- les nouvelles molécules proposées ne permettent pas forcément un gain de survie, mais peuvent permettre, pour une même efficacité, d'améliorer la qualité de vie du patient ;
- la qualité de vie est utilisée dans le cadre des analyses médico-économiques de type coût-utilité.

Par conséquent, il est désormais justifié d'utiliser la qualité de vie comme critère de jugement principal dans des études :

- cherchant à montrer l'équivalence ou la non-infériorité en terme d'efficacité d'un traitement ;
- comparant des traitements de chimiothérapie adjuvante ;

- cherchant à mettre en évidence une très faible augmentation en terme de survie du patient.

La qualité de vie comme critère de jugement principal s'impose aussi, d'évidence, dans un contexte de fin de vie où les possibilités thérapeutiques sont limitées, où les symptômes peuvent être extrêmement invalidants [32, 33]. La question de poursuivre un traitement parfois terriblement toxique, pour un gain potentiellement faible en terme de survie, se pose. D'après une étude récente, 7% des patients atteints d'un cancer ne sont pas prêts à accepter les toxicités considérables d'une chimiothérapie pour un gain de survie de 1 an [34].

Chapitre 2 : Les instruments de mesure de la qualité de vie

« Mesurer, c'est affecter un score à un objet ; [...]. Le processus de mesure requiert donc l'utilisation d'une échelle (ou d'un instrument) de mesure » [35]

Le développement d'un instrument permettant la mesure de la qualité de vie des patients suit un processus long et complexe qui nécessite de respecter certaines étapes pour construire un instrument performant.

Les instruments de mesure se présentent, le plus souvent, sous forme de questionnaires.

Dans un premier temps, il est important d'identifier clairement ses objectifs, à savoir la population à laquelle l'instrument de mesure sera destiné, et les concepts que l'on souhaite évaluer (cf. chapitre 1, § 3).

Une fois ces objectifs déterminés, le processus de création du questionnaire peut-être lancé. Cette partie de la revue de la littérature propose de mettre en exergue des éléments de réflexion permettant de développer un instrument de mesure de la qualité de vie et les étapes de validation essentielles.

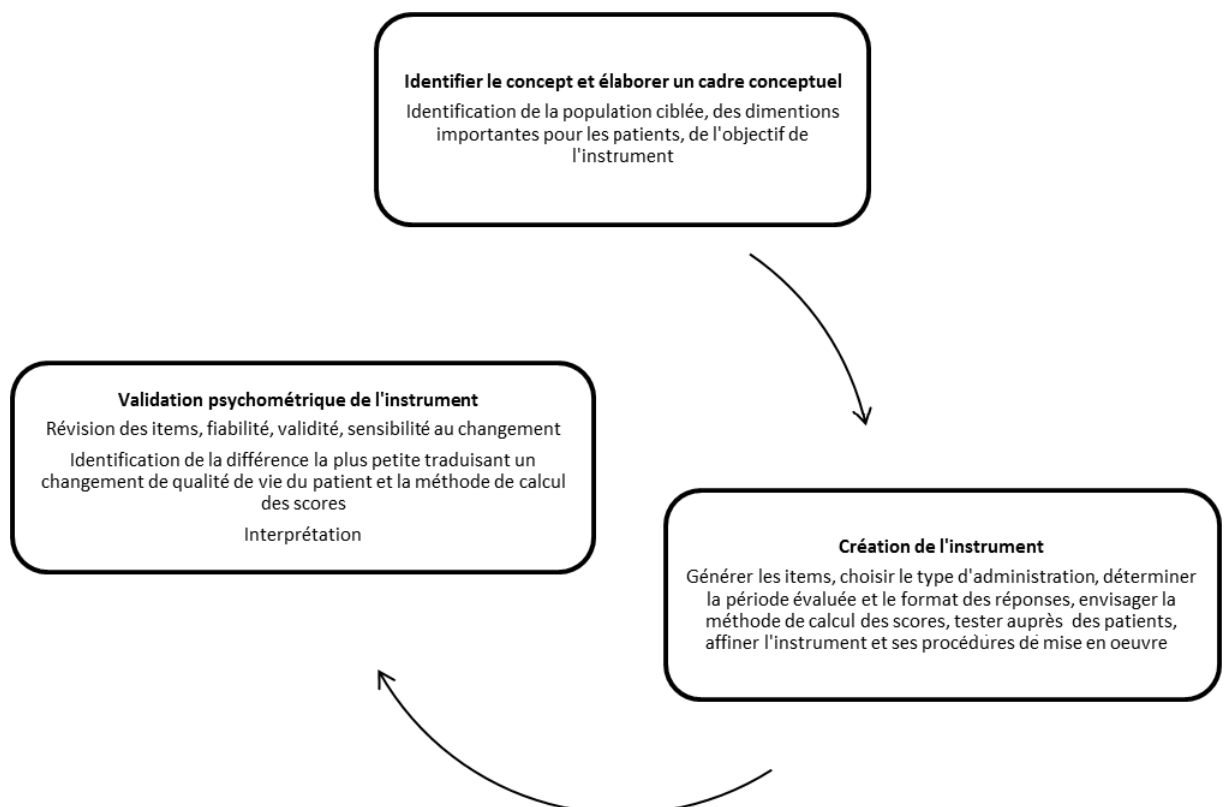


Figure 3 : Processus de développement d'un instrument de mesure de la qualité de vie, inspiré du schéma proposé par la FDA [36]

1. Instrument : générique ou spécifique

Selon les objectifs de recherche, il est intéressant de disposer d'outils permettant soit d'évaluer la qualité de vie de façon globale et comparer les populations entre elles sans tenir compte de leurs spécificités, soit permettant d'évaluer la qualité de vie de façon plus ciblée et de prendre en considération toutes les subtilités qu'engendre tel ou tel type de maladie, tel état de santé, etc.

Ainsi trouve-t-on dans la littérature deux grandes familles de questionnaires : les questionnaires génériques et les questionnaires spécifiques.

Les questionnaires génériques sont utilisables et utilisés pour évaluer aussi bien différents types de populations que différents types de pathologies. Le *Medical Outcome Study -36 items Short-form* (SF-36) est un de ces questionnaires [37, 38]. Composé de 36 items, ce questionnaire permet d'évaluer la qualité de vie de tout type de population à travers huit domaines (activité physique, limites liées à l'activité physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relations avec les autres, santé psychique, limites liées à l'état psychique).

Les questionnaires spécifiques, quant à eux, ciblent soit une population précise, soit une pathologie bien définie, soit un symptôme particulier.

Parmi les questionnaires spécifiques d'une population, citons les questionnaires généraux spécifiques d'une patientèle cancéreuse tel le *Quality of life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30) de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) qui évalue six domaines (physique, psychologique, social, cognitif, fonctionnement personnel, problèmes financiers) et neuf symptômes (fatigue, nausées, vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, appétit, constipation, diarrhée) [39], ou tel le *Functionnal Assessment of Cancer Therapy –General* (FACT-G) qui explore quatre dimensions (bien-être physique, bien-être social, bien-être fonctionnel, bien-être émotionnel) [6].

Parmi les questionnaires spécifiques d'une pathologie, citons à titre d'exemple certains développés par l'EORTC [40], dédiés à différentes localisations cancéreuses : le H&N35 pour les cancers de la tête et du cou [41], le BR23 pour les cancers du sein [42], le OV28 pour une localisation ovarienne [43].

Comme exemple de questionnaire spécifique d'un symptôme, citons le *Functionnal Assessment of Cancer Therapy – Anemia* (FACT-An), qui a été développé spécifiquement pour les patients anémiés. Il est composé du FACT-G et de 20 questions supplémentaires spécifiques à l'anémie [44].

2. Les différentes modalités d'évaluation

2.1. Les entretiens structurés

Un entretien structuré est un entretien où la personne en charge de l'évaluation interroge le patient sur l'ensemble de sa vie. C'est l'évaluateur qui dirige la conversation, mais laisse le patient parler [45].

Si ce type d'évaluation permet d'un point de vue clinique d'évaluer la qualité de vie du patient dans son ensemble, les données récoltées sont, quant à elles, difficilement utilisables et transformables en mesure, parce qu'il s'agit de « réponses –discours », donc non standardisées, et non de choix dans une liste prédéfinie.

C'est une méthode dite qualitative, qui cherche à comprendre l'autre.

2.2. Les auto-questionnaires

Un auto-questionnaire est un questionnaire édité sur papier ou disponible sur tablette tactile et laissé au patient pour qu'il complète seul chacun des items.

D'après la définition de la qualité de vie, quel qu'en soit l'auteur, l'utilisation des auto-questionnaires est à privilégier. En effet, qui mieux que le patient peut indiquer dans quelle mesure des difficultés, qu'elles soient physiques, psychologiques ou sociales affectent son bien-être, et avec quelle intensité ?

L'auto-questionnaire est un questionnaire permettant d'évaluer différentes dimensions participant au bien-être du patient.

Il est cependant courant que le patient soit aidé par un tiers (un proxy) pour lire et compléter le questionnaire, surtout si son état de santé ne lui permet pas de le faire seul. Il est admis que si le patient est aidé pour répondre, les réponses peuvent ne pas être celles qu'il aurait indiquées s'il avait été seul [46]. Dans cette optique, il est important que la personne qui aide le patient lors de la passation des questionnaires ne soit ni le médecin référent du patient, ni un proche du patient [47]. Afin de tenir compte de cette potentielle source de variabilité, il est nécessaire, lors de la récupération des données, d'indiquer quel est le rôle de la personne qui aide le patient. Cette information pourra alors être utilisée au cours de l'analyse des données.

2.3. Les questionnaires sous forme d'entretien

Ce sont des questionnaires qui imposent, tout particulièrement, à l'évaluateur de suivre scrupuleusement les consignes des auteurs.

L'évaluateur ne doit ni influencer, ni conseiller, ni commenter les réponses données par le patient. Il se doit donc d'observer la plus grande neutralité.

Ce type de questionnaire est principalement utilisé en psychiatrie [48] ou en pédiatrie [49-51]. Il n'est pas rare qu'un questionnaire puisse être à la fois présenté sous forme d'entretien et d'auto-questionnaire. Ainsi par exemple, le guide d'utilisation du FACT-G précise les conditions d'utilisation en cas de passation par un membre de l'équipe médicale [44]. Il en est de même pour le *Brief Fatigue Inventory* (BFI) [52] ou le *Missoula Vitas Quality Of Life Index* (MVQOLI) [53].

2.4. Les hétéro-questionnaires

Un hétéro-questionnaire est un questionnaire où la qualité de vie du patient est évaluée par une autre personne que le patient lui-même. L'évaluateur peut être un membre de l'équipe médicale ou un proche du patient.

En oncologie, classiquement, les médecins utilisent, probablement sans le savoir, un hétéro-questionnaire pour évaluer la santé globale de leur patient, il s'agit du *Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale* (ECOG Performance Status) [54].

En soins palliatifs, il existe le *Performance Palliative Scale* (PPS), le médecin indique la mobilité du patient, l'activité du patient et l'intensité de la maladie, l'autonomie du patient pour ses soins personnels, son type d'alimentation et son niveau de conscience. Selon ces réponses, le médecin va obtenir un score en pourcents qui va lui indiquer le niveau de performance de son patient. Ce score lui permettra d'avoir une vision globale de l'état de santé du patient mais pourra également lui servir de facteur pronostique quant au décès [55-57].

Les hétéro-questionnaires, sont également employés lorsqu'il s'agit d'évaluer la qualité des soins à travers la qualité de vie des patients en fin de vie. Après le décès de leur proche, les membres de la famille sont parfois interrogés sur leurs ressentis concernant la fin de vie du membre de leur famille décédé [58].

3. Le format des réponses

Il existe plusieurs formats de réponses :

3.1. Les échelles visuelles analogiques (EVA)

Il s'agit d'une échelle graduée de 0 à 10 permettant d'évaluer l'importance prise par l'évènement. Le zéro étant l'absence de l'évènement, le 10 l'importance la plus intense imaginable [36].

Le patient indique une marque sur l'échelle pour exprimer le niveau d'importance de l'évènement.

A l'origine, cette échelle était utilisée uniquement pour évaluer la douleur. Il existe des réglettes où il suffit de faire avancer un curseur pour appliquer la marque sur l'échelle.

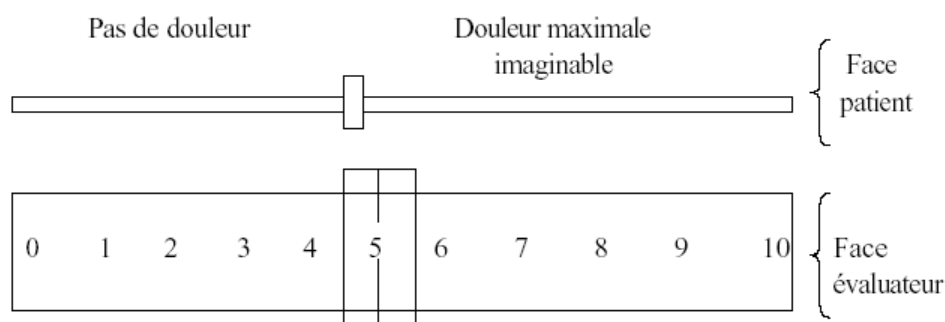


Figure 3 : Echelle visuelle Analogique, d'après <http://www.soins-infirmiers.com/douleur.php>

3.2. Les échelles de type Likert

Il s'agit d'une échelle composée de propositions de réponse avec un degré d'accord à la proposition qui est croissant (réponse ordinale). Le plus souvent, l'échelle est utilisée sous une forme composée de cinq ou sept réponses possibles. Lorsque le nombre de réponses proposées est impair, la valeur centrale permet à la personne interrogée d'exprimer sa neutralité par rapport à la proposition.

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|---|
| <input type="radio"/> d'accord agree | <input type="radio"/> pas d'accord disagree | | | | | |
| <input type="radio"/> bonne good | <input type="radio"/> moyenne fair | <input type="radio"/> pauvre poor | | | | |
| <input type="radio"/> souvent often | <input type="radio"/> parfois sometimes | <input type="radio"/> rarement seldom | <input type="radio"/> jamais never | | | |
| <input type="radio"/> tout à fait d'accord strongly agree | <input type="radio"/> d'accord agree | <input type="radio"/> undecided indécis | <input type="radio"/> d'accord disagree | <input type="radio"/> pas du tout d'accord strongly disagree | | |
| <input type="radio"/> toujours always | <input type="radio"/> souvent very frequently | <input type="radio"/> parfois occasionally | <input type="radio"/> rarement rarely | <input type="radio"/> jamais never | | |
| <input type="radio"/> sûrement definitely | <input type="radio"/> très probablement very probably | <input type="radio"/> probablement probably | <input type="radio"/> possible possibly | <input type="radio"/> probablement pas probably not | <input type="radio"/> sûrement pas definitively not | |
| <input type="radio"/> extrêmement utile extremely useful | <input type="radio"/> très utile quite useful | <input type="radio"/> utile slightly useful | <input type="radio"/> neutre neutral | <input type="radio"/> inutile slightly useless | <input type="radio"/> très inutile quite useless | <input type="radio"/> parfaitement inutile extremely useless |

Figure 4 : Les échelles de type Likert, d'après : <http://www.definition-qualite.com/echelle-de-likert.htm>

La passation d'un questionnaire qui repose sur des échelles de Likert à cinq ou sept points apparaît comme étant plus simple d'utilisation, à la fois par le patient et par le personnel médical, car il facilite l'interprétation des données tout en offrant une variabilité de réponses [36, 59].

3.3. Les échelles à extrémités

Il s'agit d'une échelle où les extrémités sont spécifiées, mais pas les possibilités intermédiaires. Le patient coche une case pour indiquer son niveau. C'est donc lui qui interprète la valeur des possibilités intermédiaires. Le principe est le même que pour l'EVA [36].

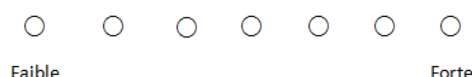


Figure 5 : Les échelles à extrémités

3.4. Les listes récapitulatives

Il s'agit de liste d'évènements avec des propositions de réponses réduites, Oui, Non, Ne sait pas [36].

4. La mesure obtenue

Les réponses du patient au questionnaire sont des données qualitatives, il est donc nécessaire d'effectuer une transformation mathématique afin d'obtenir un ou des scores permettant de mesurer la qualité de vie du domaine évalué ou la qualité de vie globale. C'est lors de la construction du questionnaire que cette mesure est définie.

Le principe de base est d'attribuer une valeur, un score à chaque item suivant l'importance que l'item représente pour le patient. En fonction de son caractère positif ou négatif le score peut être attribué de façon croissante ou décroissante (*reverse coding*).

Très souvent, les scores des différents domaines évalués ou score globaux, sont obtenus en sommant les valeurs des différents items, c'est le cas pour le questionnaire QLQ-C30 de L'EORTC, qui est un questionnaire très fréquemment employé en oncologie. Après normalisation, les scores varient de 0 (pire) à 100 (meilleure).

D'autres questionnaires reposent sur une pondération, c'est le cas pour le questionnaire *Missoula-VITAS Quality of Life Index* par exemple [53].

5. Les qualités psychométriques des instruments de mesure de la qualité de vie

« La qualité d'une mesure est déterminée par la réponse à deux questions : Que vaut la mesure ? Quel sens donner à la mesure ? Dans le champ des mesures objectives la réponse à la seconde question est grandement facilitée par l'existence de modèles physiopathologiques solides. Ces modèles n'existent pas le plus souvent dans le champ des mesures subjectives, il faut donc être particulièrement prudent, en pratique, avant d'accepter que tel instrument mesure bien ce qui est annoncé dans son intitulé... Ce point est particulièrement vrai en ce qui concerne les mesures dites de qualité de vie »[60].

Avant de pouvoir être utilisés dans les unités de soins, les questionnaires doivent faire l'objet de validations psychométriques. Cette validation est composée de plusieurs étapes nécessaires à la pertinence des scores obtenus et à l'interprétation qui en sera faite.

5.1. La validité du fond

L'étape de validation du fond (*face validity* et *content validity*) est un des tous premiers critères à vérifier lors de la construction d'un nouvel outil de mesure. Cette étape doit permettre de s'assurer (1) que les questions sont compréhensibles, sans double sens ou ambiguïtés, (2) que les questions correspondent bien aux domaines qu'elles abordent et (3) que les domaines évalués correspondent bien à la population à laquelle le questionnaire est destiné.

Ce sont, en général, des experts qui vérifient ces trois points, médecins, méthodologistes, infirmiers, psychologues, etc..

Pour le premier point (*face validity*), il est important de faire relire les questions établies par des patients, afin d'avoir leur vision, leur compréhension du texte [36].

Pour les points 2 et 3 (*content validity*), une revue de la littérature ou une interrogation directe des patients quant aux domaines qui les concernent de façon plus prégnante doivent permettre, après une sélection, d'identifier les domaines incontournables que devra évaluer l'instrument [35, 61].

La sélection, peut se faire dans un premier temps suivant la fréquence de représentation de chaque domaine cité, puis dans un second temps suivant une analyse factorielle des correspondances des données [62-64].

L'analyse factorielle des correspondances permet une représentation graphique de la répartition des variables étudiées et donc de définir les distances qui les séparent les unes des autres et ainsi constituer des regroupements d'items.

5.2. La validité du critère

La validation du critère (*criterion validity*) doit permettre de s'assurer que le nouvel outil dans son ensemble mesure ce qu'il est censé mesurer. Concrètement, cela consiste en l'évaluation des relations qui existent entre le nouvel outil de mesure et un instrument de référence qui possède la même structure, c'est-à-dire qui évalue les mêmes domaines de la même population cible. Statistiquement, cela consiste en la réalisation de tests de corrélation (convergence ou divergence).

Or, si l'instrument de référence n'existe pas (ce qui est souvent le cas), il est nécessaire d'utiliser plusieurs critères pour valider la construction du nouvel outil de mesure (*construct validity*). Il s'agit alors, d'évaluer la corrélation qui existe entre le nouvel outil et des critères qui explorent les mêmes dimensions. Le but étant de conclure que l'outil nouvellement créé va dans le même sens que les critères [36, 39, 61].

Par exemple, le résultat obtenu pour le domaine physique doit être corrélé, aller dans le même sens, que l'*ECOG Performance Status Scale*.

L'*ECOG Performance Status Scale* est gradé comme suit :



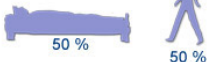
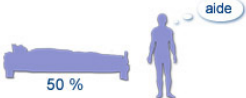


| | | |
|--|--|---|
| Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction. |  | 0 |
| Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail. |  | 1 |
| Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps. |  | 2 |
| Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps. |  | 3 |
| Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence. |  | 4 |
| Décès |  | 5 |

Figure 6 : Cotation de l'*ECOG Performance Status Scale*, d'après : <http://www.cancer-et-denutrition.com/cancer-et-denutrition/42.htm>

Ainsi on va chercher à calculer le coefficient de corrélation qui relie le score du nouvel outil et l'*ECOG Performance Status Scale*.

En utilisant le coefficient de corrélation de Spearman, le coefficient se calcule de la manière suivante (formule approchée, ne tenant pas compte du nombre d'ex-aequos au sein du groupe) [65] :

$$r_{Spearman} = 1 - 6 \sum (x_i - y_i)^2 / n(n^2 - 1)$$

Les valeurs x_i et y_i correspondent aux rangs des observations, x étant l'ECOG (*Performance Status Scale*) et y le score obtenu avec le nouvel instrument de mesure pour l'individu i , n est l'effectif de la population étudiée.

Si le coefficient obtenu est proche de 1, alors le nouvel outil est convergent avec le critère référent (*ECOG Performance Status Scale*). Si le coefficient obtenu est proche de -1, le nouvel outil est divergent et s'il est proche de 0, l'outil n'est pas corrélé au critère de référence, il ne mesure donc pas ce pour quoi il était créé.

Le test de nullité du coefficient de corrélation de Spearman suit une loi de Student à $(n-2)$ degré de liberté.

5.3. La fiabilité

Sous l'aspect de fiabilité (*reliability*), se cachent deux notions : la cohérence et la reproductibilité.

La cohérence interne

Evaluer la cohérence (cohérence interne), c'est s'assurer que les questions qui constituent l'évaluation d'un domaine soient homogènes entre elles.

Pour évaluer la cohérence interne, on utilise, classiquement, l'alpha de Cronbach.

Cette statistique permet de quantifier la force des corrélations entre questions. En pratique, celui-ci doit être supérieur à 0,7 (sur un maximum de 1) pour permettre de conclure à une bonne homogénéité des questions dans un domaine si l'on veut utiliser l'outil pour comparer des populations.

Pour une application quotidienne de l'outil, donc utilisé en pratique pour l'évaluation d'un seul et unique patient à la fois, il est nécessaire d'obtenir un alpha de Cronbach d'au moins 0.90 [66].

L'alpha de Cronbach, se calcule comme suit [67] :

$$\alpha = \frac{k}{k-1} \left(1 - \frac{\sum \sigma_i^2}{\sigma_T^2} \right)$$

Où k est le nombre de questions composant le domaine étudié,

σ_i^2 est la variance de la $i^{\text{ème}}$ question et σ_T^2 est la variance totale formée par l'ensemble des questions

Attention, si le score n'est pas un score additionnel, mais pondéré, il est nécessaire de pondérer également la question avant le calcul de la variance.

Récemment, de nouvelles méthodes telles que la théorie du trait latent ou théorie des réponses à l'item (modèles IRT, modèle de Rasch) [68-71] ont été développés pour palier à l'approche des scores comme des variables quantitatives continues. En effet, le calcul de l'alpha de Cronbach n'est pas critiquable lorsque l'échelle utilisée est une EVA classique (c'est-à-dire où l'on vient mesurer la distance entre le zéro et la marque faite par le patient), il s'agit bel et bien d'une variable quantitative continue. En revanche il est discutable d'utiliser le coefficient de Cronbach, lorsque les réponses du patient sont issues des propositions d'une échelle de Likert. Dans ce contexte, le score attribué est une variable quantitative discrète.

Les modèles IRT s'appuient sur une relation entre la probabilité de répondre à une des modalités d'un item (parmi les autres) et une variable sous-jacente non évaluable (le trait latent). Le trait latent explique la réponse donnée à chaque item.

« Le trait latent est une particularité humaine [...] présente chez chacun et qui se manifeste à des degrés divers selon les individus » [68].

Le modèle de Rasch fait partie des modèles IRT. Il est le plus simple à utiliser. C'est le modèle que nous avons choisi de présenter ici.

Chaque item est caractérisé par un paramètre unique appelé le paramètre de difficulté, il est utilisé lorsque les réponses aux items prennent des modalités dichotomiques (positif / négatif, les modalités les plus favorables sont définies comme positives, les plus défavorables comme négatives).

La probabilité qu'un patient i réponde x_{ij} à l'item j est modélisée par le modèle logistique à deux paramètres :

$$\Pr(X_{ij} = x_i \mid \theta_i, \delta_j) = \frac{\exp(x_{ij}(\theta_i - \delta_j))}{1 + \exp(\theta_i - \delta_j)}$$

Le trait latent est noté θ_i pour le patient i et la « difficulté » de réponse à l'item j , noté δ_j , la variable aléatoire θ_i suit une distribution normale.

La probabilité que le patient réponde positivement à l'item j est donc :

$$\Pr(X_{ij} = 1 \mid \theta_i, \delta_j) = \frac{\exp(\theta_i - \delta_j)}{1 + \exp(\theta_i - \delta_j)}$$

L'allure de la courbe représentant la distribution de probabilité des réponses positives de chaque item est en forme de S. Le seul paramètre à estimer dans ce modèle est l'abscisse du point d'inflexion de la courbe.

Le modèle de Rash, est un modèle assez simple à interpréter, la valeur du paramètre δ_j représente la valeur du trait latent qu'il faut atteindre pour avoir 50% de chance de répondre positivement à l'item.

La reproductibilité

Evaluer la reproductibilité, c'est s'assurer que le questionnaire, s'il est complété par un même patient 2 fois, dans un intervalle de temps assurant la stabilité de sa qualité de vie, permet de reproduire des résultats similaires. En d'autres termes, il s'agit de voir si l'évaluation que va permettre le questionnaire est homogène s'il n'y a pas de modification de l'état de santé du patient même si le patient n'a pas indiqué exactement les mêmes réponses que lors du premier remplissage.

C'est ce que l'on cherche à vérifier avec la méthode dite de « test-retest » [72]. Cette méthode consiste à faire compléter, dans les mêmes conditions, le questionnaire évalué par un patient deux fois dans un intervalle de temps fixé (3 à 15 jours). Ensuite, il est nécessaire de comparer statistiquement les résultats obtenus entre les deux passations des questionnaires.

Dans cette optique, deux méthodes peuvent être employées :

Pour les scores, le calcul du Coefficient de Corrélation Intra-classe (CCI) [73, 74]. Ce coefficient est issu du travail de Fisher réalisé dans le cadre du développement des modèles aléatoires de l'analyse de la variance. Dans ce contexte, la formule obtenue permettant de calculer le CCI est :

$$CCI = \frac{\sigma_{\alpha}^2}{\sigma_{\alpha}^2 + \sigma_{\epsilon}^2}$$

Où σ_{α}^2 est la variance de l'effet aléatoire du patient et σ_{ϵ}^2 est la variance de l'erreur.

Plus le CCI est proche de 1 plus la reproductibilité est bonne. Un CCI > 0.70 est généralement considéré comme le seuil permettant d'indiquer que la reproductibilité est bonne [75].

Pour les items, le calcul du Coefficient Kappa de Cohen [74, 76]:

$$kappa = \frac{Pr(a) - Pr(e)}{1 - Pr(e)}$$

Où Pr(a) est la proportion de correspondances observées et Pr(e) est la proportion d'accords aléatoires.

C'est-à-dire

$$\Pr(a) = \frac{1}{n} \sum n_{ii}$$

$$\Pr(e) = \frac{1}{n^2} \sum n_{i.} n_{.i}$$

Avec les effectifs n présenté ci-dessous :

| | Passation 2 | | | | | Total |
|-------------|---------------|-----------|-----------|---------------|----------|----------|
| | Questionnaire | Réponse 1 | Réponse 2 | ... Réponse r | | |
| Passation 1 | Réponse 1 | n_{11} | n_{12} | ... | n_{1r} | $n_{1.}$ |
| | Réponse 2 | n_{21} | n_{22} | ... | n_{2r} | $n_{2.}$ |
| | ... | | | | | |
| | Réponse r | n_{r1} | n_{r2} | ... | n_{rr} | $n_{r.}$ |
| | Total | $n_{.1}$ | $n_{.2}$ | ... | $n_{.r}$ | n |

Extrait de : http://kappa.chez-alice.fr/Kappa_2juges_Def.htm

Suivant la statistique obtenue, on interprète le résultat selon la classification proposée par Cohen [77] :

| Correspondance | Kappa |
|----------------|---------------|
| Excellente | > 0.80 |
| Bonne |]0.60 ; 0.80] |
| Modérée |]0.40 ; 0.60] |
| Médiocre |]0.20 ; 0.40] |
| Mauvaise |]0 ; 0.20] |
| Très mauvaise | ≤ 0 |

5.4. La sensibilité au changement

La notion de sensibilité au changement est apparue dans la littérature en 1985 [78]. Depuis, elle fait débat.

Certains auteurs la définissent comme un nouveau critère, d'autres, l'incluent dans la reproductibilité, d'autres encore la considèrent comme un critère de validité [79].

Toutefois, une entente existe pour dire qu'elle est nécessaire, voire essentielle à la validation d'un instrument de mesure de la qualité de vie.

Il n'y a pas de consensus sur la définition de sensibilité au changement. La conception du critère diffère selon les auteurs. « 25 définitions et 31 mesures ont été trouvées » [80].

D'après la revue de la littérature réalisée en 2010, nous pouvons distinguer 2 types de sensibilité au changement ou *responsivness* [81].

La sensibilité au changement : Internal responsivness

La difficulté, sur laquelle repose l'évaluation de la qualité de vie est l'interprétation que l'on peut faire de la mesure. Il est donc important de définir à partir de quelle mesure ou de quelle variation l'outil traduit une modification de l'état de santé ou la qualité de vie du patient.

Un outil est dit être sensible au changement (*internal responsivness*) s'il peut mettre en évidence un changement sans qu'il soit nécessairement cliniquement significatif [81].

Il existe plusieurs méthodes permettant de mettre en évidence la sensibilité au changement de l'outil, nous présenterons ici les plus souvent utilisées [78, 81] :

La taille de l'effet (effect size) :

$$Taille_{Effet} = \frac{M_1 - M_0}{ET(M_0)}$$

Où M_0 la moyenne des scores de la passation n°1 et M_1 la moyenne des scores de la passation n°2, ET est l'écart-type (l'écart à la moyenne)

Entre 0.2 et 0.5 l'effet est petit, entre 0.5 et 0.8 l'effet est moyen et au-delà de 0.8 l'effet est grand.

La réponse moyenne normalisée (Standardized response mean) :

$$Réponse_{Moyenne}^{Standardisée} = \frac{M_1 - M_0}{ET(M_1 - M_0)}$$

Où M_0 la moyenne des scores de la passation n°1 et M_1 la moyenne des scores de la passation n°2, $ET(M_1 - M_0)$ est l'écart-type du changement observé (l'écart à la moyenne du changement)

Une mesure qui possède un haut niveau de variabilité dans son score aura une petite Réponse Moyenne Standardisée et donc une mauvaise sensibilité au changement, puisque entre 0.2 et 0.5 de l'effet est petit, entre 0.5 et 0.8 l'effet est moyen et au-delà de 0.8 l'effet est grand.

Un test pour comparaison de moyenne pour série appariée (Paired t-test) :

Les hypothèses testées sont les suivantes :

$$\begin{cases} H_0 : (M_1 - M_0) = 0 \\ H_1 : (M_1 - M_0) \neq 0 \end{cases}$$

La statistique de test t est calculée comme suit :

$$t = \frac{M_1 - M_0}{ET(M_1 - M_0)/\sqrt{n}}$$

Où M_0 la moyenne des scores de la passation n°1 et M_1 la moyenne des scores de la passation n°2, $ET(M_1 - M_0)$ est l'écart-type du changement observé (l'écart à la moyenne du changement) et $n > 30$.

La statistique de test, en valeur absolue, est ensuite comparée à la valeur seuil classiquement employée de 1.96 (alpha 5%). Si la statistique de test est supérieure alors on rejette l'hypothèse nulle, on peut donc conclure à une sensibilité au changement de l'outil testé.

La pertinence : External responsiveness

Un outil est pertinent (*external responsiveness*), s'il est capable de mettre en évidence un changement cliniquement significatif [15, 78, 81]. Il s'agit de mettre en relation l'outil évalué avec une donnée clinique permettant d'évaluer l'état de santé du patient.

Par exemple, le médecin estime que l'ECOG du patient est passé de 2 à 3 (cf. chapitre 2, §5.2), ce qui traduit une altération de l'état général du patient. Les questionnaires de qualité de vie qui auront été complétés lorsque le patient était ECOG 2 puis ECOG 3 devront présenter des scores différents.

Afin de mettre en relation le score et la référence clinique utilisée, plusieurs méthodes sont proposées :

Evaluation des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic)

Cette méthode repose sur le calcul de la sensibilité, c'est à dire la probabilité de déterminer correctement si un patient présente bien un changement clinique et de la spécificité, la probabilité de déterminer correctement les patients pour lesquels il n'y a pas de changement clinique. Lorsque l'on trace sur un graphique la sensibilité et 1-spécificité pour chaque valeur observée de la mesure, on obtient la courbe ROC. Attention toutefois, pour calculer les probabilités il est nécessaire en premier lieu de dichotomiser la référence clinique (1 : changement, 0 : pas de changement). Plus l'aire sous la courbe est grande plus la capacité du score à déterminer un changement clinique est importante [81].

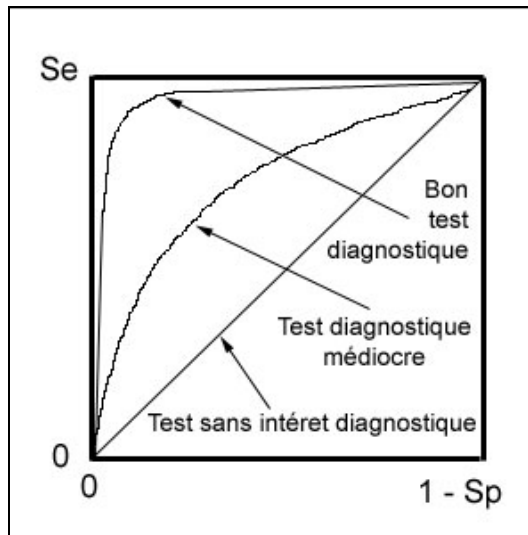


Figure 7 : Courbe ROC, d'après http://www.adscience.fr/uploads/ckfiles/files/html_files/StatEL/statel_courbe_ROC.htm

Corrélation

Le coefficient de corrélation de Pearson est souvent utilisé. Il se calcule comme suit [81] :

$$r_{xy} = \frac{\sum x_i y_i - \frac{\sum x_i \sum y_i}{n}}{\sqrt{\left(\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}\right) \left(\sum y_i^2 - \frac{(\sum y_i)^2}{n}\right)}}$$

Où x_i et y_i correspondent respectivement aux scores obtenus aux premier et second temps de mesure de la qualité de vie.

Sous l'hypothèse de nullité du coefficient, le coefficient suit une loi de Student à $n-2$ degré de liberté.

Attention toutefois à l'utilisation du coefficient de corrélation de Pearson, car il est sensible aux données aberrantes.

Utiliser le coefficient de Spearman permet de s'affranchir de la nécessité que la distribution du couple (x,y) suit une loi binormale pour de petits échantillons et de palier l'effet des données aberrantes (cf. chapitre 2 § 5.2).

Modèle de régression

Réaliser une régression linéaire est une méthode alternative, ou une régression d'un autre type si la relation n'est pas linéaire [81].

Si on utilise un modèle linéaire :

$$D_{yi} = a + bx_i + e_i$$

Où x_i est la différence entre les deux mesures du score pour l'individu i ,
et y_i les valeurs de l'élément clinique (ECOG par exemple) pour le même individu,

a est le changement moyen de y quand aucun changement n'est observé en X ,

b représente la variation moyenne de y quand x change d'une unité.

Les e_i sont indépendants et $e_i \sim N(0, \sigma^2)$.

Quand b est proche de zéro, on peut conclure que le nouvel instrument n'est pas sensible au changement que X indique. Si b est grand, X et Y (la nouvelle mesure et le référent clinique) sont associés.

La Différence Minimale Cliniquement Importante(DMCI)

Afin d'utiliser la qualité de vie comme critère de jugement, il est nécessaire de mettre en évidence la différence minimale cliniquement importante (DMCI) [27, 30, 82, 83].

En effet, l'une des principales critiques développées à l'encontre de l'évaluation de la qualité de vie, et de son utilisation en tant que critère de jugement, est la difficulté d'interprétation qu'elle engendre.

La DMCI est définie par « la plus petite différence d'un score, d'une dimension évaluée, perçue par le patient comme bénéfique qui justifierait en l'absence d'effets indésirables et de coût excessif un changement dans la prise en charge du patient » [59]. D'un point de vue sociétal, la DMCI peut être perçue par le degré de changement qui stimulerait un clinicien, ou une proportion significative de cliniciens pour envisager une intervention dans une situation donnée [84].

Elle est issue de l'évaluation de la sensibilité au changement.

Dans un contexte de recherche clinique, il est classique de chercher à classer les patients selon leur état de santé, la recherche de la DMCI doit permettre identiquement de définir la composition de groupes sur la base de scores obtenus à une évaluation de la qualité de vie. Par exemple, Osoba a démontré que pour le QLQ-C30 de l'EORTC, une différence moyenne de 5 à 10 points entre les scores indique une modification mineure, de 10 à 20 une modification modérée et une différence de plus de 20 points une importante modification [84].

Afin de déterminer la DMCI, il est conseillé d'utiliser plusieurs méthodes et de confronter les résultats. C'est la méthode de la triangulation [30].

- L'utilisation d'une question générale « d'ancrage » qui interroge le patient sur son appréciation d'une modification sur le domaine évalué (*anchor*). La réponse est proposée sur la forme d'une échelle de Likert. Van Kampen propose une échelle de Likert en 7 points : complètement récupéré, beaucoup amélioré, légèrement amélioré, inchangé, légèrement moins bon, beaucoup moins bon, pire que jamais.

Les scores moyens sont calculés pour chacun des groupes constitués suivant le nombre de possibilité de l'échelle proposée (ici 7). La DMCI est définie comme la différence moyenne entre les deux scores des patients qui ont indiqué avoir eu une légère modification (bonne ou mauvaise) [83].

- Le calcul de l'Index de changement fiable [78, 85] :

$$I_{ndex}C_{hangement}F_{iable} = \frac{(M_1 - M_0)}{1.96 \times ET_{change}}$$

$$ET_{change} = \sqrt{2\sigma_{pp}^2 + \sigma_{p \times T}^2}$$

Où σ_{pp}^2 est la variabilité due à l'erreur de mesure des deux remplissages (1 et 2).

$\sigma_{p \times T}^2$ est la variabilité due à la différence entre les patients

- Le calcul de l'erreur standard de mesure définie par [86]:

$$E_{rreur}S_{tandard}M_{esure} = \sqrt{\sigma_x(1 - r_{xx})}$$

Où σ_x représente la variabilité du score sur la population,

Et r_{xx} le coefficient de fiabilité du score.

- L'utilisation des courbes ROC [87] :

Il s'agit d'identifier sur la courbe ROC le(s) point(s) sur la courbe qui se situent le plus près du coin en haut à gauche du cadre. La méthodologie pour tracer la courbe ROC est présentée au point ci-dessus 5.4.

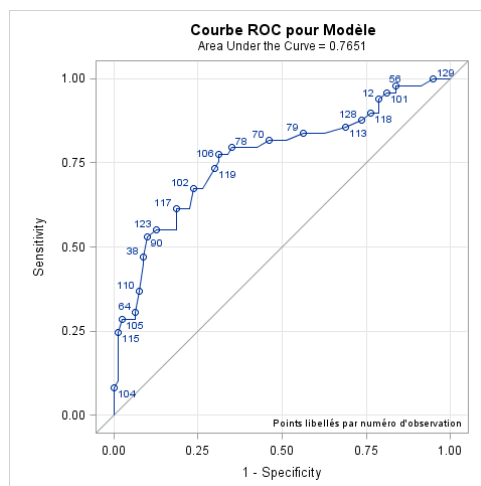


Figure 8 : Identification des valeurs seuil, exemple de courbe ROC

La recherche de la DMCI, doit être bien documentée, et spécifique pour chaque population étudiée.

6. L'adaptation d'un questionnaire dans une autre langue

La spécificité de chaque culture fait qu'on ne peut pas se contenter de traduire un instrument développé dans une langue pour évaluer la qualité de vie de patients utilisant une autre langue.

La méthodologie est stricte, un instrument permettant de mesurer la qualité de vie doit être culturellement adapté et validé.

6.1. L'adaptation culturelle

L'adaptation culturelle peut être effectuée selon 2 méthodes :

La traduction –rétro traduction (backward-forward translation)

Cette méthode, peut être présentée en quatre étapes :

- (1) De façon indépendante, deux traductions des items du questionnaire source, sont réalisées, dans la langue du pays où le questionnaire doit être adapté, par deux personnes natives de ce pays mais parlant couramment la langue du pays où le questionnaire a été développé.

Un coordinateur, bilingue, va s'assurer qu'il n'y a pas de différences entre les deux traductions. Si des divergences apparaissent, le coordinateur, après discussions avec les traducteurs, homogénéisera la traduction.

- (2) De façon indépendante, deux traductions, de la traduction obtenue (étape 1), sont réalisées, dans la langue du pays d'origine du questionnaire, par deux personnes natives du pays d'origine du questionnaire mais parlant couramment la langue dans laquelle la traduction a été effectuée. Comme lors de la première étape, le coordinateur effectuera l'homogénéisation. C'est la rétro traduction.
- (3) Le questionnaire obtenu est proposé à des patients (10 à 30) [88-90], représentatif de la population vers laquelle est destiné le questionnaire. Chacun sera ensuite vu en entretien pour connaître : la difficulté de réponse, la compréhension, s'il y a confusion, les mots ou les phrases perturbantes.
- (4) Suivant ce test, le questionnaire est ensuite réévalué et modifié.

La confrontation de traductions indépendantes (Dual Panel Approach)

Elle se décompose en trois étapes :

- (1) La traduction : quatre experts bilingues (linguistes, psychologues, méthodologistes...), au minimum, effectuent, de façon indépendante, une traduction du questionnaire d'origine dans la langue dans laquelle il doit être adapté.
Lors d'une réunion, les 4 experts, assistés par une autre personne minimum, confrontent leurs traductions. Lorsque des désaccords apparaissent le mot ou la structure de la phrase qui constitue le désaccord est discuté et arbitré.
- (2) Le questionnaire est proposé à des patients (10 à 30) [88-90], représentatifs de la population à laquelle est destiné le questionnaire.
Chacun des patients va répondre au questionnaire et préciser les difficultés rencontrées : la difficulté de la question, la compréhension, la confusion, les mots ou les phrases perturbantes.
- (3) Suivant ce test, le questionnaire est ensuite réévalué et modifié.

Si la méthode de la traduction-rétro traduction est le plus souvent employée, et fortement conseillée par des instances telles que la FDA ou l'EORTC [90-93], la confrontation des traductions indépendantes n'en n'est pas moins valide, aucune étude n'a montré la supériorité de telle ou telle méthode [88, 89].

Certains auteurs ont même plutôt mis en avant la faiblesse de la traduction-rétro traduction, puisqu'elle serait favorable au mot à mot et ne permettait donc pas une conversation fluide, naturelle et adaptée [94].

6.2. La validation

L'instrument nouvellement adapté à la culture d'un pays doit faire l'objet d'une validation psychométrique (Chapitre 2, §5).

Chapitre 3 : L'analyse des données

1. Considérations méthodologiques

Dans un contexte de recherche, l'évaluation de la qualité de vie est réalisée plusieurs fois, à intervalles plus ou moins réguliers.

La difficulté principale est de déterminer les temps de mesure. De la temporalité des mesures va dépendre le type de l'analyse à effectuer.

Le concept le plus répandu, dans une étude évaluant la qualité de vie, est de définir des temps de mesure fixes, périodiques. Ainsi, les évaluations et la fréquence des évaluations sont homogènes entre patients et entre groupes, s'il s'agit d'une comparaison de deux groupes différents.

Même si elle est la plus répandue, et assez facile de mise en place, cette méthodologie est à privilégier uniquement lorsque l'étude porte sur un suivi assez long et lorsque les deux groupes ne sont pas différents en terme de maladie et de traitements. Lorsqu'il s'agit d'évaluer une maladie chronique, c'est la méthodologie qu'il faut envisager.

La fréquence des évaluations définies suivant cette méthode, doit permettre de capter les changements de qualité de vie du patient. Il est donc important de bien positionner les évaluations au cours du traitement sans les multiplier. Ainsi il faut tenir compte des objectifs, de la pathologie, du type de traitement, des moyens logistiques et des temps où ont lieu les évaluations par l'instrument de mesure.

Trois temps de mesure sont fortement conseillés :

- avant le début du nouveau traitement (*baseline*),
- au cours du traitement, selon les objectifs et les caractéristiques du traitement et de la maladie,
- à l'arrêt du traitement.

Si les critères de la recherche envisagés ne répondent pas aux consignes d'utilisation ci-dessus, il est possible d'envisager l'évaluation de la qualité de vie du patient selon l'apparition d'un évènement ou d'une phase spécifique du traitement. En effet, si la mesure est imposée à un temps t (par exemple à 6 mois du début de la prise en charge), le temps t peut ne correspond à aucun moment spécifique pour un des traitements (si les traitements n'ont pas la même durée, si les évaluations sont programmées différemment, etc.).

Dans le cadre de la qualité de vie, deux méthodes sont privilégiées [61] : les modèles pour mesures répétées et l'utilisation des courbes de croissance. Récemment, les méthodes telles que l'analyse du temps jusqu'à détérioration [95] et les modèles IRT sont également employées [96]

2. Les modèles pour mesures répétées (analyse longitudinale)

Dans un modèle pour mesures répétées, le temps n'est pas indiqué comme une durée, comme pour les analyses de survie, il est une variable catégorielle. A chaque catégorie (*baseline*, 1 mois, 3 mois, 6 mois, évènement 1, évènement 2...) correspondra le score de qualité de vie obtenu pour chaque patient.

L'analyse longitudinale est préconisée si le nombre de mesures est faible (compris entre 2 et 4).

Le modèle s'écrit sous la forme matricielle comme :

$$Y_i = X_i\beta + \epsilon_i$$

Où Y_i indique l'ensemble des mesures obtenues pour le patient i ;

X_i les effets fixes du patient i correspondant à chaque mesure du patient i ;

β les paramètres des effets fixes associés à chaque X_i ;

ϵ_i les résidus (facteurs variables non expliqués), $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$;

Σ_i la matrice de covariances associée à Y_i .

La différence majeure qui réside entre ce modèle (multidimensionnel pour mesures répétées) et les modèles classiques de régression univariée pour variables indépendantes est la corrélation (un lien) qui existe entre les données mesurées à différents temps.

Ainsi il est important de définir la structure de la matrice de corrélation. Bien identifier sa structure permettra d'effectuer de bonnes estimations des paramètres du modèle.

La structure la moins restrictive et la plus pertinente lorsque le nombre de données répétées est faible est celle d'une autocorrélation sans structure particulière (*unstructured covariance*). Lorsqu'on s'aperçoit d'une tendance dans la répétition des mesures, d'autres structures sont envisageables par exemple une structure symétrique, autorégressive (AR(1)) ou une structure autorégressive avec une moyenne mobile (ARMA(1,1)). La structure autorégressive est la structure la plus restrictive. La structure ARMA est l'une des structures les plus flexible.

Il est parfois délicat de déterminer la structure de covariance qui convient le mieux, les critères de sélection des modèles AIC (critère d'Akaike) et BIC (*Bayesian Information Criterion*) peuvent permettre de faire un choix [61]. Ces deux critères permettent de comparer des modèles emboîtés entre eux [97]. Le calcul des critères repose sur la vraisemblance pénalisée par le nombre de

paramètre introduit dans le modèle. Le modèle ayant le plus AIC ou le plus petit BIC est considéré comme étant le meilleur modèle [98, 99].

3. Les courbes de croissance

La méthode la plus utilisée pour tracer une courbe de croissance est d'utiliser la fonction polynômiale définie par :

$$Y_{ij}(t) = \beta_{n0} + \beta_{n1}t_{ij} + \beta_{n2}t_{ij}^2 \dots + \epsilon_{ij}$$

L'objectif de cette méthode est de décrire l'évolution des mesures de qualité de vie aux différents temps par une courbe permettant de relier les données. La fonction polynômiale permet une bonne approximation des moyennes des mesures de qualité de vie.

La fonction peut inclure des termes du second et du troisième degré (cubique ou quadratique), mais des termes de degré supérieur rendront l'interprétation difficile. En théorie, le nombre de degrés doit correspondre au nombre de mesures effectuées.

Là encore, comme il s'agit de données répétées pour chaque patient, l'hypothèse de la corrélation entre les mesures de qualité de vie de chaque patient est réalisée. Ainsi, l'approche permettant de modéliser la covariance est l'utilisation d'un modèle mixte à effets aléatoires.

Dans ce contexte, les effets fixes sont les moyennes des mesures obtenues, les effets aléatoires correspondent à la variation individuelle relative à la moyenne.

4. Temps jusqu'à détérioration d'un score

Cette méthode repose sur l'estimation des courbes de survie proposées par Kaplan-Meier [95].

La méthode de Kaplan-Meier découle du raisonnement suivant : être en vie à l'instant t c'est être en vie juste avant t et ne pas avoir l'évènement en t .

L'estimation d'une courbe de survie se fait de la façon suivante :

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

Où t_j est le nombre de patients ayant eu l'évènement au temps t_j ,

n_j est le nombre de sujets à risque d'avoir l'évènement.

Afin d'utiliser correctement la méthode, il est nécessaire de définir préalablement :

- l'évènement,
- la date d'origine,

- la date de l'évènement,
- la date de dernières nouvelles.

L'évènement dans ce contexte est l'apparition d'une détérioration. Si le patient présente l'évènement une variable dichotomique sera codée un, sinon le patient est censuré la variable sera codée zéro.

La détérioration peut être définie comme :

- (1) la première apparition de la DMCI entre une évaluation et le score obtenu lors de la première évaluation (avant traitement),
- (2) aucune augmentation constatée après la DMCI observée (on parle de détérioration définitive),
- (3) une différence de 10 points entre le meilleur score obtenu et les scores suivants.

La date d'origine peut être la date de première évaluation, la date de début de traitement ou d'inclusion dans une étude.

La date de l'évènement est la date à laquelle l'évènement est constaté pour la première fois.

La date de dernières nouvelles est la date de décès, si le patient est décédé, ou la date des dernières nouvelles dont on dispose de lui s'il n'est pas décédé.

5. Modèle IRT

Le modèle de Rasch présenté dans la partie1, paragraphe 5.3, constitue un cas particulier des modèles IRT. C'est un modèle IRT à un seul paramètre (1PL). Il ne tient compte que d'un unique trait latent.

Le modèle général est le modèle de Birnbaum [71]. Il est plus complexe que le modèle de Rasch dans le sens où il permet de modéliser des courbes d'allures différentes pour chacun des items, il est ainsi nécessaire d'estimer plusieurs paramètres pour un seul et même item.

Le modèle de Birbaum est rarement présenté avec plus de 3 paramètres.

Le choix du modèle IRT adéquat, modèle de Rasch, modèle de Birbaum à 2 ou 3 paramètres, n'est pas aisé, il peut être intéressant d'utiliser les critères de sélection des modèles AIC et BIC [61] pour définir le modèle le plus adapté.

Parmi les modèles IRT on peut aussi évoquer le modèle proposé par Guttman [71], qui l'un des premiers modèles. Ce modèle n'est pas un modèle probabiliste mais déterministe. En effet, pour Guttman, si le patient a des difficultés à répondre à un item, il aura également des difficultés à

répondre aux items de même, ou de plus forte complexité. Inversement, si le patient réussit un item, il réussira les items de degré inférieur ou égal.

Chapitre 4 : La qualité de vie en fin de vie en oncologie

Cette partie, permet d'appréhender les spécificités de l'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie. En premier lieu, seront traités les domaines propres à cette étape de la vie, puis du fait de l'état de santé souvent altéré des patients, les besoins spécifiques lors du recueil des données, pour terminer par la présentation des instruments de mesures disponibles.

1. La fin de vie en oncologie : quand aborder la période dite de fin de vie

Les soins spécifiques à la fin de la vie, appelés soins palliatifs, sont définis par l'OMS, en 2002, comme des soins cherchant « à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. »

En oncologie, les traitements palliatifs sont initiés lorsque la maladie est devenue métastatique et qu'il n'existe pas ou plus de traitements curatifs. On parle de chronicité de la maladie.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique n'est plus de guérir le patient mais de limiter la symptomatologie liée à l'évolution du cancer. Il s'agit de contrôler la taille tumorale et les progressions métastatiques. Les lignes consécutives de chimiothérapies ont cet objectif.

La frontière entre l'intention curative et l'intention palliative est parfois floue puisque le traitement dit palliatif, peut encore avoir un impact sur l'évolution de la maladie. La phase palliative n'est pas une période à part où il « n'existe plus de traitements spécifiques » mais vient « s'intégrer tout simplement dans la globalité et la continuité des soins » (**Figure 9**) [100].

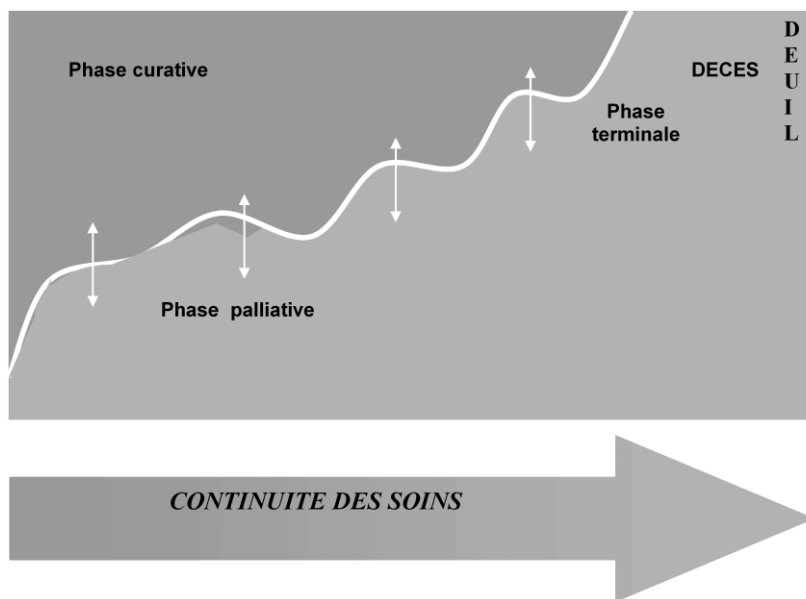


Figure 9 : Les soins palliatifs s'intègrent dans la continuité des soins, d'après R. Aubry [100]

De plus, en fonction du type de cancer et de sa localisation, la période dite « palliative » peut durer de quelques semaines à quelques années. C'est pourquoi, l'annonce au patient et à sa famille du caractère palliatif des thérapeutiques n'est pas systématiquement effectuée au début de la chronicité de la maladie.

Par exemple, pour une patiente atteinte d'un cancer du sein avec un traitement de première ligne métastatique standard, le caractère palliatif de la prise en charge de la maladie n'est pas présenté en même temps que le caractère métastatique du cancer, mais plutôt annoncé lorsque plusieurs traitements consécutifs auront été mis en place pour stabiliser l'évolution de la maladie. En effet, lorsque l'on consulte les médianes de survie globale des patientes atteintes de cancer du sein et traitées dans le cadre d'une première ligne métastatique, on s'aperçoit qu'il est précoce de parler de fin de vie à ce stade de la maladie, la médiane de survie globale pouvant dépasser les 25 mois avec un traitement de type Capécitabine en monothérapie [101].

Autre exemple, pour un patient présentant un cancer du poumon avec un traitement de première ligne métastatique standard, type platine + thérapie ciblée, la phase palliative est souvent présentée très rapidement. Ce type de cancer étant par nature plus agressif. La médiane de survie est inférieure à 20 mois [102].

Cette variabilité induit, de fait, que l'administration de traitements palliatifs ne suffit pas à définir la période de fin de vie d'un patient.

C'est également pour cette raison que les médecins sont très prudents quant à l'usage du terme fin de vie. Lorsque l'approche de la fin de la vie du patient est présentée à la famille, celle-ci s'attend, inconsciemment sûrement, à la mort imminente de son proche. Or ce n'est pas forcément

le cas, et l'attente devient alors longue et pesante. C'est pourquoi, lorsqu'il n'existe pas ou plus de traitements spécifiques à la maladie causale, on parle de phase terminale et non plus de phase palliative [100]. Il devient alors nécessaire de préparer l'accompagnement du patient et de sa famille jusqu'au décès. Bien souvent lorsque le patient entre dans cette phase de vie, son état général s'est altéré, il n'est parfois plus conscient. Il est donc important que celui-ci prépare la fin de sa vie en amont.



Figure 10 : Cadre temporel de la fin de vie

Entre phase palliative et phase terminale, il semble que la définition temporelle de la fin de vie demeure à investiguer. Sa définition pourrait être bornée temporellement par les éléments suscités (figure 10).

2. Définition de la qualité de vie en fin de vie

Nous n'avons pas trouvé de définition particulière de la qualité de vie en fin de vie. Les définitions proposées pour définir la qualité de vie relative à la santé dans son ensemble, s'appliquent également à la spécificité des patients en fin de vie [103].

Néanmoins, il est nécessaire de prendre en considération le contexte particulier dans lequel se trouvent ces patients, notamment l'altération physique, la perte d'autonomie, la douleur, l'anxiété, la colère, le temps, l'impression d'être un fardeau, la relation avec les autres,...[104], il est évident que le patient en fin de vie n'a pas le même niveau de bien-être, de satisfaction que le patient « bien portant ».

Il semble donc important de développer des outils d'évaluation spécifiquement adaptés à cette population.

3. Les domaines spécifiques

L'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie repose sur quatre domaines principaux, que sont le domaine physique (qui recouvre le fonctionnement et les symptômes), le domaine psychologique, le domaine social et le domaine de la spiritualité.

Les trois premiers domaines ont été initialement présentés dans la définition de la qualité de vie relative à la santé dans son ensemble. En revanche le domaine de la spiritualité est spécifique à cette étape de la vie [104-109].

Afin de mettre en relation les différents facteurs, et de préciser les éléments évalués grâce à chacune des dimensions explorées, Ferrell a proposé le modèle suivant [110] :

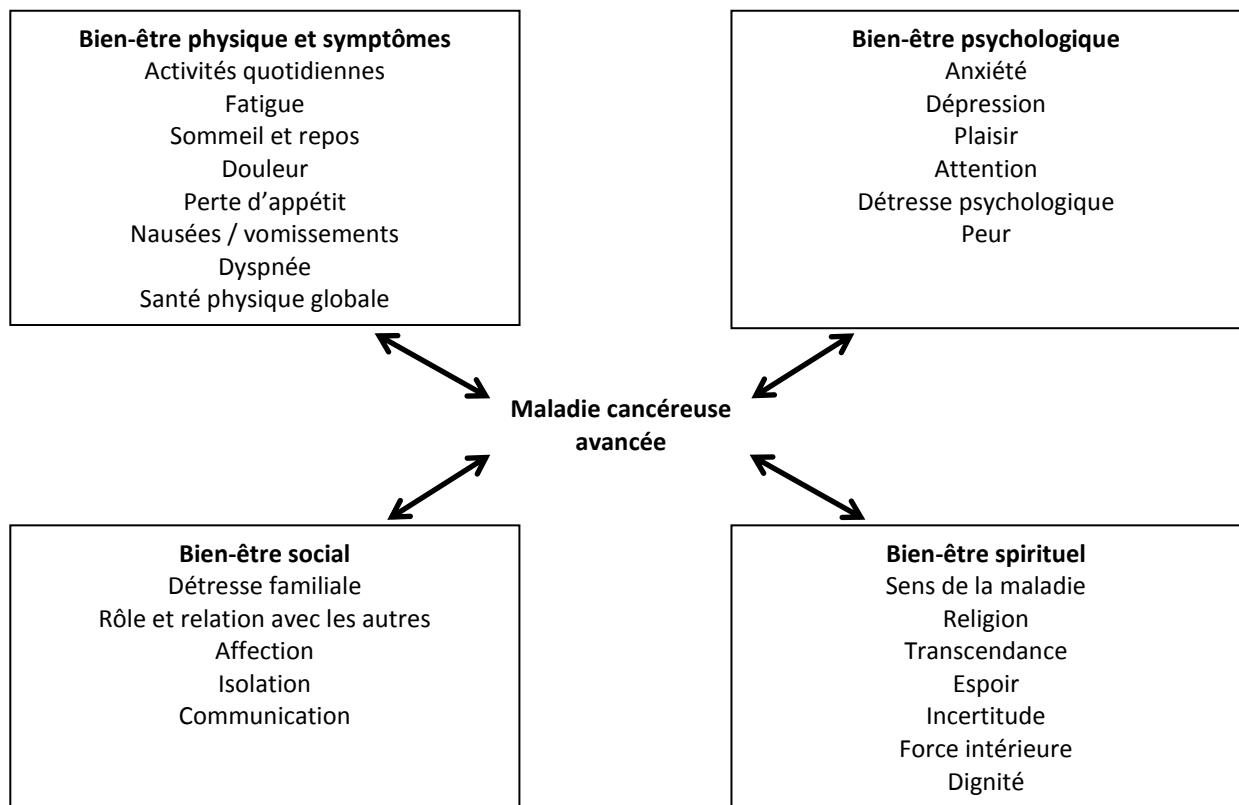


Figure 11 : Modèle conceptuel de la qualité de vie en fin de vie, d'après Ferrell [110]

Bien sûr, ce modèle n'est pas restrictif et d'autres domaines peuvent être pris en compte. Ainsi les domaines tels que la qualité des soins [104, 111], la préparation à la mort [112, 113] le choix et le contrôle [113], l'aspect financier des soins [114, 115], la complétion de soi [115] sont des domaines évalués dans ce contexte.

4. Les particularités de l'évaluation de la qualité de vie en fin de vie

Cette sous-partie permet de mettre en exergue les spécificités méthodologiques à considérer afin d'évaluer la qualité de vie des patients en fin de vie, à savoir le type de questionnaires envisageables, le mode de passation à privilégier et l'importance des données manquantes.

4.1. Quel type de questionnaire privilégier ?

Auto-questionnaire ou hétéro-questionnaire

Suivant les objectifs envisagés, les deux types de questionnaires sont employés. Les hétéro-questionnaires sont utilisés (1) afin d'évaluer la qualité de vie du patient dans le but d'améliorer la qualité des soins, et non la qualité de vie propre du patient. Dans cette optique, ce sont les proches qui sont interrogés [116]. (2) Lorsque c'est le médecin qui évalue son patient. Ceci peut être le cas dans des domaines spécifiques, pour évaluer l'état de santé général du patient ou lorsque le patient est dans l'incapacité de répondre.

Par exemple, pour l'évaluation de l'état de santé, que ce soit l'*ECOG Performance Status* ou le *Performance Palliative Scale* (PPS), c'est le médecin en charge du patient qui estime l'état de santé de son patient à partir de l'examen clinique qu'il aura réalisé préalablement.

Prenons l'exemple du PPS, le médecin va statuer sur la mobilité de son patient, sur son activité, son autonomie pour les soins quotidiens, son alimentation, son niveau de conscience, et ainsi obtenir un score traduisant l'état de santé général du patient selon son estimation [117]. Ce score peut également être utilisé pour approcher la période de vie restant au patient [118, 119].

Longueur du questionnaire

La population spécifique des patients ayant un cancer avancé, ou en fin de vie nécessite une attention particulière car ce sont des patients, souvent fatigués et douloureux. Il est donc important de ne pas les fatiguer plus. Quel que soit le mode d'administration de l'auto-questionnaire, un questionnaire trop long, n'est pas souhaitable pour ce type de patient [120].

Il est donc nécessaire de bien choisir son outil de mesure afin de pouvoir évaluer les domaines importants sans multiplier les questions.

La période évaluée par le questionnaire

La période évaluée doit être courte : 24 heures, 48 heures, une semaine maximum. La santé de ces patients est très sensible. En effet, elle peut varier du jour au lendemain, voir le jour même ; du

regain d'énergie à la fatigue la plus intense, de la douleur contrôlée à une douleur intolérable... Il est donc difficile pour eux, physiquement et psychologiquement, d'évaluer une trop longue période [121]. Si la période évaluée est trop longue, la mesure sera instable.

4.2. Le mode de passation des instruments de mesure

S'il s'agit d'un hétéro-questionnaire, il n'y a pas de problème majeur d'administration. Il est juste nécessaire de s'assurer de l'homogénéité de la mise en œuvre.

S'il s'agit d'un auto-questionnaire, l'état de santé du patient, déterminé d'une part par l'aspect physique ou symptomatique (fatigue, douleur, mauvaise vision...) et par l'aspect psychologique (peur, interrogation, anxiété, dépression...) d'autre part ne lui permet pas forcément de lire et de compléter les questionnaires seul et nécessite une attention particulière de l'équipe médicale. Ainsi, le patient peut choisir de se faire aider pour le compléter. « Comme avec des problèmes de santé mentale, les évaluations en soins palliatifs reposent en grande partie sur les appréciations subjectives du patient concernant ses symptômes et ses préoccupations, ce qui suggère que la justification de l'évaluation de l'entrevue structurée est applicable » [48]. Il semble donc, que la passation sous forme d'entretien ou auto-questionnaire assisté est à privilégier pour les patients en fin de vie.

De plus, les équipes spécialisées des unités de soins palliatifs sont formées pour répondre plus précisément aux besoins des patients, mais le chemin à parcourir par le patient avec le personnel soignant à l'approche de la mort est jonché d'obstacles (absence de dialogue, non-dits, colère, incompréhension...). Les questionnaires de qualité de vie administrés sous forme d'entretien ont donc leur place dans ce contexte car ils permettent de ne pas personnaliser les questions posées.

Le support, même s'il n'est pas impératif, permet de détacher les questions de la personne qui pose les questions. Certains sujets de discussion sont donc plus facilement abordables avec le patient par ce biais. Les prémices d'une conversation jusqu'alors difficile peuvent s'établir entre le patient et les membres de l'équipe médicale et permettent d'améliorer la prise en charge du patient, ou de répondre au mieux à ses attentes [122-124].

Il est nécessaire de porter une attention particulière à la méthode de recueil des données, car la mesure de la qualité de vie nécessite que la personne interrogée ou la personne qui recueille les données ne transforment pas la réalité [125].

4.3. La validation des propriétés psychométriques : une particularité

Le temps nécessaire entre les deux passations permettant de réaliser le test puis le retest est de 15 jours [126]. Cette période théoriquement nécessaire est discutable et discutée pour les patients atteints d'un cancer avancé en fin de vie. En effet, il est important pour cette phase de test que l'état de santé du patient soit inchangé entre les deux passations. Or, l'état de santé des patients atteints d'un cancer avancé peut varier d'un jour à l'autre. Certains auteurs ont considéré que le délai nécessaire pouvait être écourté à 3 jours avec cette population étant donné sa spécificité, particulièrement pour évaluer la pertinence. D'autres auteurs, ont réduit ce délai à 24 heures [72].

4.4. Les données manquantes

Quel que soit le type de population étudiée, l'évaluation de la qualité de vie est confrontée à la présence, parfois conséquente, de données manquantes. Les raisons sont diverses, cela peut être dû à un oubli, de l'équipe médicale de faire passer le questionnaire et du patient de le compléter, à un refus du patient, à son état de santé qui ne le lui permet plus, à son décès [127].

Dans un contexte de maladie palliative, la proportion de données manquantes peut être importante, notamment les données manquantes monotones (phénomène d'attrition du fait de l'état de santé des patients). Quand la proportion de données manquantes est inférieure à 20%, les résultats de l'analyse sont peu affectés, lorsque ce taux est supérieur à 50% les conclusions qui sont réalisées sont difficilement généralisables [22, 61]. En effet, les données manquantes contribuent à la perte de puissance de l'analyse des données et peuvent induire un biais. Dans tous les cas la stratégie est de faire, dans un premier temps, une analyse sur les données disponibles puis, dans un second temps de faire une analyse de sensibilité après imputation des données manquantes.

On différencie (1) les données manquantes continues, c'est par exemple le cas si la maladie du patient le conduit à l'inconscience puis au décès, on parle de données manquantes monotones (*dropout*), (2) des données manquantes intermittentes, c'est le cas si le patient pour une raison ou une autre ne peut compléter quelques questionnaires mais reprend ultérieurement. La question est de savoir si une donnée manquante est reliée à l'évolution de l'état de santé du patient ou non.

Ainsi, lorsque l'état de santé du patient ne lui permet pas de compléter le questionnaire, ce qui peut être fréquent dans un contexte palliatif avancé ou terminal (décès, fatigue...), les données manquantes monotones sont informatives ou non ignorables et il est nécessaire d'en tenir compte au moment de l'évaluation. Ces données manquantes sont dites non aléatoires (*Missing Not At Random* (MNAR)).

Le mécanisme des données manquantes MNAR possède les hypothèses les moins restrictives par rapport aux données manquantes aléatoires MAR (*missing at random*) et MCAR (*missing completely at random*).

Trois méthodes d'analyse permettent de prendre en compte ce type de données manquantes : *Selection models, mixtures models, join shared-parameter models* [61].

Dans ces modèles, il s'agit de modéliser conjointement les données longitudinales complètes (X) et le mécanisme des données manquantes (Y).

Soit Y_i le vecteur de données complètes du patient i pour le questionnaire de qualité de vie étudié, ce vecteur est composé de deux parties : y_i^{obs} les données observées et y_i^{mqt} les données manquantes.

y_{ij} indique la $j^{\text{ème}}$ observation du questionnaire du patient i .

Soit une indicatrice R_{ij} où $R_{ij}=1$ si y_{ij} est manquant et $R_{ij}=0$ sinon.

Dans les modèles de sélection (*selection models*) [128, 129] la fonction de densité complète est factorisée comme suit :

$$f(y_i^{obs}, y_i^{mqt} | R_i, \theta, \xi) = f(y_i^{obs}, y_i^{mqt} | \xi) f(R_i | y_i^{obs}, y_i^{mqt}, \theta)$$

Le mécanisme des données manquantes est donc la distribution de R sachant Y :

$$f(R_i | y_i^{obs}, y_i^{mqt}, \theta)$$

La distribution des données complètes est : $f(y_i^{obs}, y_i^{mqt} | \xi)$

θ et ξ sont indépendants.

En supposant que Y_i est une variable continu, il est envisageable d'utiliser un modèle linéaire à effets mixtes pour estimer les paramètres avec le modèle suivant [130, 131] : $y_i = X_i\beta + Z_i b_i + \varepsilon_i$

Où les X_i sont les variables explicatives à effets fixes et les Z_i les variables explicatives à effets aléatoires.

Les b_i sont supposés suivent une loi normale de moyenne nulle et de variance σ^2 . Les ε_i sont indépendants, ils suivent une loi normale de moyenne nulle et de covariance V_i .

Et d'utiliser un modèle logistique pour évaluer la probabilité de réponse qui dépend de la variable d'intérêt.

Dans les modèles mixtes (*Pattern-mixture models*) la fonction de densité complète est factorisée comme suit : $f(y_i^{obs}, y_i^{mqt}, R_i | \theta, \xi) = f(R_i | \xi) f(y_i^{obs}, y_i^{mqt} | R_i, \theta)$.

Le modèle couramment proposé est le suivant :

$$\begin{cases} Y_i = X_i\beta(r_i) + Z_i b_i + \varepsilon_i \\ b_i \sim N(0, D(r_i)) \\ \varepsilon_i \sim N(0, \Sigma_i(r_i)) \end{cases}$$

Dans les modèles à paramètres partagés (Shared parameters model) [130], un groupe de paramètres aléatoires b_i est inséré, les b_i affectent à la fois l'indicatrice R_i et les données manquantes y_i . Les b_i peuvent être des variables observées ou des variables latentes. La fonction de densité peut être présentée comme suit : $f(y_i^{obs}, y_i^{mqt} | R_i, \theta, \varphi) = \int f(y_i^{obs}, y_i^{mqt} | b_i, \theta) f(R_i | b_i, \varphi) f(b_i) db_i$

Le modèle linéaire mixte peut également être employé dans ce contexte.

Notons que dans le cadre des données manquantes MNAR, une simple imputation par un score extrême peut être envisagée dans ce contexte particulier de fin de vie, puisque la raison des données manquantes doit être majoritairement due au décès ou à la dégradation majeure de la santé du patient. Il est essentiel que l'imputation du score ne soit réalisée qu'après vérification de l'état de santé du patient à l'instant t où l'évaluation aurait dû être faite [132]. Cette méthode facile à mettre en œuvre pose cependant le problème d'écraser la variabilité. Dans ce contexte une analyse du temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie peut être envisagée [95].

4.5. Le rôle du personnel médical

Dans l'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie on oublie trop souvent le rôle essentiel de l'équipe médicale, le médecin en premier lieu.

En effet, avant d'administrer un questionnaire permettant d'évaluer la qualité de vie du patient, le médecin s'assure que celui-ci est psychologiquement et physiquement capable de le faire, que ce soit seul ou aidé.

Les items, ou questions, peuvent avoir des répercussions fortes sur les patients. Notamment en ce qui concerne les questions sur l'aspect social (la famille particulièrement) et l'aspect spirituel (l'approche de la mort). Le médecin, même si il peut parfois être trop protecteur, est le mieux placé pour juger de l'aptitude du patient à aborder sa fin de vie.

D'ailleurs, la plupart des essais de recherche permettant la validation des instruments de mesure de la qualité de vie des patients en fin de vie spécifie un critère d'inclusion particulier qui est le jugement du spécialiste [133].

5. Les instruments de mesure existants

5.1. Sélection des instruments

Étant donné la spécificité et sensibilité de cette population, il est important de bien choisir son instrument de mesure.

Dans un premier temps, une recherche dans la littérature, des revues présentant un état des lieux des instruments de mesure de qualité de vie employés pour évaluer la qualité de vie en fin de vie a été réalisée. La recherche a été exécutée via le moteur de recherche médicale, Pubmed, qui permet d'interroger la base de données bibliographiques MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Cette base de données, regroupe la littérature relative aux sciences médicales et biologiques.

Les mots clés suivant : *Qualitatives life [Meshterm], end of life, cancer*, ont été utilisés. L'utilisation des termes MESH (*Medical Subject heading*) permet de ne pas tenir compte des mots clés indiqués par l'auteur mais de ceux homogénéisés par la base de données, ce qui permet de recenser tous les articles traitant du même sujet.

Un filtre a ensuite été ajouté, pour indiquer que seules les revues de la littérature étaient souhaitées (*literature review*).

Dans un second temps, la base de données *Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database* (PROQOLID) a été consultée pour compléter la liste des instruments. Une recherche, précisant le type de population (terminale) puis le type de pathologie (néoplasme), a été exécutée.

Ainsi, il a été mis en évidence 94 instruments différents (Annexe 1) [134-139].

Afin de faire une première sélection, nous avons choisi de restreindre notre choix aux critères suivants :

- population cible identifiée,
- instrument générique,
- instrument spécifique « Cancer » mais non dédié à une localisation précise ou à un symptôme particulier,
- nombre de dimensions évaluées et identifiées,
- multidimensionalité de l'instrument : 4 dimensions au minimum étudiées.

Ainsi 24 instruments de mesures ont été présélectionnés et présentés dans le tableau 1.

| INSTRUMENT | POPULATION CIBLE | NOMBRE DE DIMENSIONS ABORDEES | DIMENSIONS | NOMBRE D'ITEMS | |
|---|--|-------------------------------|--|----------------|---|
| Assessment of Quality of Life (AQEL) | Cancer avancé (palliatif / Terminal) | 5 | Physique, sociale, psychologique, existentielle et aspects globaux | 19+1 | ✓ |
| Cancer Patient need Survey (CPNS) | Cancer | 6 | Psychologique, <i>Coping</i> , aide, travail, Information, et physique | 69 | |
| Cancer Rehabilitation Evaluation System-short form (CARES-SF) | Cancer | 5 | Physique, psychologique, médicale, relation de couple | 59 | |
| EORTC QLQ-C30 | Cancer | 15 | Physique, sociale, cognitive, fonctionnement personnel et psychologique, état de santé global, fatigue, nausée, vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, appétit, constipation, diarrhée, problèmes financiers | 30 | |
| FACT-G | Cancer | 5 | Physique, fonctionnelle, sociale, émotionnelle | 27 | |
| Functional Living Index-Cancer (FLIC) | Cancer | 5 | Physique, émotionnelle, sociale, familiale, nausée | 22 | |
| Hebrew Rehabilitation Center for Aged QL (HRCA-QL) | Cancer avancé (palliatif / Terminal) | 4 | Symptomatologie, performance, invalidité, et globale | | |
| Hospice care performance Inventory (HCPI) | Cancer avancé (palliatif / Terminal) | 5 | Physique, psychologique, sociale, autonomie, indépendance, spirituelle, soutien, globale | 25 | ✓ |
| McCanse Readiness for Death Instrument (MRDI) | Maladie avancée (palliative / Terminale) | 4 | Physique, psychologique, sociale et spirituelle | 26 | ✓ |
| McGill Quality of Life (MQOL) | Maladie avancée (palliative / Terminale) | 4 | Physique, psychologique, perception de la vie, sentiment d'accomplissement | 16+1 | ✓ |
| McMaster Quality of Life Scale (MQLS) | Maladie avancée (palliative / Terminale) | 4 | Physique, émotionnelle, sociale, Spirituelle | 32 | ✓ |
| Missoulas-Vitas Quality of Life Index (MVQOLI-R) | Cancer, respiratoire et cardio | 5 | Symptomatologie, fonctionnement, interpersonnelle, bien-être, transcendance | 25 ou 15 | ✓ |
| Needs Assessment for Advanced Cancer Paptient (NA-ACP) | Cancer | 7 | Communication avec le personnel médical, émotionnelle, activités quotidiennes, Financière, symptomatologie, spirituelle, sociale | 132 | ✓ |

| INSTRUMENT | POPULATION CIBLE | NOMBRE DE DIMENSIONS ABORDEES | DIMENSIONS | NOMBRE D'ITEMS | |
|--|---|-------------------------------|---|----------------|---|
| Needs at th End of life Screening Tool (NEST) | Cancer | 10 | Financière, soins (besoin accès), sociale, psychologie, spiritualité, acceptation, réalisation de soi, relation avec les soignants, communication le médecin | 13 | |
| Palliative Care Outcome Scale (POS) | Maladie avancée (palliative / Terminale) | 3 | Physique, psychologique, spirituelle | 10 | |
| Problems and Need in Palliative Care (PNPC) | Maladie avancée (palliative / Terminale) | 13 | Activités quotidiennes, symptomatologie, rôle, financière, sociale, psychologique, spirituelle, Autonomie, informationnelle, problèmes liés aux consultations, qualité des soins, l'équipe médicale, le spécialiste | 138 | ✓ |
| QUAL-E | Respiratoire, cancer, cardiovasculaire, uro | 4 | Réalisation de soi, symptomatologie, sociale, préparation à la fin de l'avie | 21 | ✓ |
| Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) | Cancer | 4 | Symptomatologie, physique, détresse psychologique, niveau d'activité, globale | 39 | |
| Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL) | Générique | 9 | Familiale, relation avec les autres, santé, financière, conditions de vie, travail, vie sociale, loisirs religion/vie spirituelle | | ✓ |
| SF-36 | Générique | 8 | Physique, rôle, douleur, santé physique générale, vitalité, sociale, émotionnelle, Santé mentale générale | 36 | |
| Spiritual Needs Inventory (SNI) | Cancer avancé (palliatif / Terminal) | 5 + 17 | Perspectives, inspiration, spirituelle, activités, religion, communauté | 17 | |
| State of Suffering-V (SOS-V) | Cancer avancé (palliatif / Terminal) | 5 | fonctionnelle, médicale, personnelle, sociale et les aspects reliés à la maladie | | |
| Support Team Assessment Schedule (STAS) | Générique | 7 | Physique, psychologique, spirituelle, communication, planning, famille, aspects et implication du service | 9+20 optionnel | ✓ |
| The Therapy Impact Questionnaire (TIQ) | Générique | 4 | Physique, fonction, émotionnelle, cognitive, sociale | 36 | |

Tableau 1 : Présélection des instruments de mesures permettant l'évaluation de la qualité de vie en fin de vie

Une seconde sélection a été réalisée afin de tenir compte des domaines évalués. En effet, en se référant au chapitre 5, § 3, il est admis que l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer avancé doit reposer au minimum sur 4 domaines : le domaine fonctionnel ou symptomatique, le domaine psychologique, le domaine social et le domaine spirituel.

A la fin de ces différentes étapes, onze instruments sont retenus.

5.2. Présentation des instruments sélectionnés

Assessment of Quality of Life (AQEL)

Le AQEL a été développé en 1999 par une équipe suédoise. Il est composé de 19 items et de 3 questions complémentaires et évalue 5 domaines. Il est composé de la façon suivante:

- le domaine physique (6 items),
- le domaine psychologique (5 items),
- le domaine du social (2 items),
- le domaine de l'existentiel (3 items),
- le domaine des soins médicaux (2 items),
- une évaluation de la qualité de vie globale (1 item,)
- trois questions complémentaires qui interrogent le patient sur la nécessité ou non d'une hospitalisation durant la semaine passée, de savoir si le questionnaire a été complété à la maison ou à l'hôpital et si des éléments plaisants ou déplaisants étaient survenus durant la semaine passée en regard de la maladie.

Le patient répond à chacune des 19 questions via une échelle visuelle analogique (côté de 1 à 10). Zéro étant l'absence de, et 10 la pire situation qui soit.

Selon la formulation de l'item, une bonne qualité de vie peut être à la fois représentée par un score haut mais aussi par un score bas (présence de score inversé).

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

Hospice Care Performance Inventory (HCPI)

Le HCPI a été développé à Hong-Kong en 1999 [106]. Cet instrument fut créé dans l'optique : (1) d'évaluer les besoins des patients dans la phase terminale de leur maladie cancéreuse ; (2) d'évaluer leur qualité de vie et (3) d'évaluer l'impact des soins.

Il a été développé en première intention en anglais puis a été traduit en Chinois via la méthode de rétro traduction.

Cet instrument est composé de 25 items qui recouvrent 6 domaines que sont :

- le besoin de gestion des symptômes,
- les besoins psychologiques,
- les besoins émotionnels,
- le besoin d'espoir,
- le besoin de contrôle personnel,
- le besoin de sécurité et la compassion.

Cette évaluation se déroule sous forme d'entretien, le patient indique sur une échelle de Likert à 4 points dans un premier temps : (A) l'importance de l'item pour lui (1-Pas important- 4-Très important) puis (B) la perception du patient de l'aide apportée par l'unité de soins par rapport à cet item pour améliorer sa qualité de vie (1-Très peu aidé – 4-Très aidé).

L'interprétation est réalisée score par score. Il s'agit de calculer la différence des scores obtenus pour A et B pour chaque item.

Les scores sont ensuite classés par ordre croissant, et numérotés. C'est-à-dire :

- pour A, les items sont numérotés du plus important au moins important, de 1 à 25.
- pour B, les items sont numérotés du plus assisté au moins assisté, de 1 à 25.
- pour A et pour B, les doublons sont numérotés identiquement mais le numéro utilisé après est celui qui aurait-été attribué s'il n'y avait pas eu de doublon.

En soustrayant les scores obtenus pour B à ceux obtenus pour A on obtient le score qui est utilisé pour l'interprétation. Plus ce score est négatif, plus l'équipe médicale doit intervenir sur l'item pour espérer améliorer la qualité de vie du patient.

Exemple :

| | A | | | B | | | A-B |
|---------------|--------------|--------------|---|--------------|--------------|---|-----|
| | Score obtenu | Numérotation | | Score obtenu | Numérotation | | |
| Item 1 | 4 | 1 | ↘ | 3 | 4 | ↘ | -3 |
| Item 2 | 3 | 2 | ↘ | 4 | 1 | ↘ | 1 |
| Item 3 | 3 | 2 | ↘ | 1 | 5 | ↘ | -3 |
| Item 4 | 1 | 5 | ↘ | 4 | 1 | ↘ | 4 |
| Item 5 | 3 | 2 | ↘ | 4 | 1 | ↘ | 1 |

Les items 1 et 3 seraient les items où il serait nécessaire d'agir pour améliorer la qualité de vie du patient.

Cet instrument est présenté comme permettant d'évaluer la qualité de vie du patient. Il doit pourtant être utilisé principalement pour évaluer les soins dans un but d'améliorer la qualité de vie du patient.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

McCanse Readiness for Death Instrument (MRDI)

Le MRDI a été développé par une équipe américaine (Kansas) en 1995. C'est un instrument permettant la mesure de la qualité de vie à partir de 26 items qui sont adressés au patient sous forme d'entretien structuré. Le patient répond via une EVA.

Les 26 items abordent les aspects : physiques, psychologiques, sociaux et spirituels.

Les items sont ordonnés suivant leurs poids émotionnels, ainsi, le sujet le plus sensible est positionné en dernier.

Le patient est invité à inscrire une marque sur l'EVA. L'EVA proposée mesure 20 centimètres.

C'est la mesure entre le 0 et la marque qui constitue la valeur du score, l'unité est le centimètre.

Le score global est la somme de tous les items. Plus le score est grand, plus le patient est en difficulté.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

McGill Quality of Life (MQOL)

MQOL est un instrument développé en 1995 par une équipe québécoise (McGill university) en français et en anglais simultanément [140, 141].

Le questionnaire est composé de cinq domaines d'évaluation :

- les symptômes physiques (3 items),
- le bien-être physique (1 item),
- les symptômes psychologiques (4 items),
- la perception de la vie (6 items),
- le sentiment d'accomplissement (2 items).

L'instrument est divisé en trois parties comme suit :

- partie A : évaluation de la qualité de vie du patient selon les aspects : physique, émotionnel, social, spirituel et financier dans leur ensemble (1 item)(MQOL-SIS). La réponse du patient se fait sur une EVA. Zéro étant la plus mauvaise qualité de vie possible et 10 la meilleure.

- partie B : évaluation des différents domaines proposés ci-dessus. Une première sous partie évalue les symptômes ou problèmes physiques du patient. Pour cela, le patient liste les 3 symptômes ou problèmes physiques qui ont été pour lui les plus importants sur les deux jours passés. Il leur attribue, ensuite, un niveau de gêne, coté de 0 à 10 (EVA). Ensuite, s'enchaînent 13 questions, qui permettent d'évaluer les autres domaines. Les réponses sont également sous forme d'EVA.
- partie C : partie libre où le patient liste ce qui a influencé sa qualité de vie sur les deux derniers jours.

C'est un auto-questionnaire qui peut être réalisé également sous forme d'entretien. Il faut compter entre 10 et 30 minutes pour le compléter.

Le score est obtenu en moyennant les scores de chaque dimension. Une petite manipulation mathématique est toutefois à prévoir pour les domaines des symptômes physique et psychologique, ou avant de sommer les scores, il est nécessaire de retrancher 10 à chacun.

Ainsi l'interprétation est la même pour les scores de chaque domaine, plus le score est élevé plus la qualité de vie du patient est bonne, et inversement.

McMaster Quality of Life Scale (MQLS)

Le MQLS [121] développé en 1996 par une équipe canadienne, est composé de 32 items qui recouvrent 4 domaines d'évaluation principaux (le physique, le fonctionnement (ou statut fonctionnel), le social, le spirituel) mais 8 sous échelles que sont :

- l'aspect physique (11 items),
- l'émotion (5 items),
- l'énergie (3 items),
- le fonctionnement (2 items),
- le rôle et relations (4 items),
- le social (2 items),
- une rubrique autre (2 items).

Le MQLS est un auto-questionnaire, c'est-à-dire que le patient le complète seul, mais il peut également être présenté au patient sous forme d'entretien.

Compte tenu de la santé parfois très dégradée du patient, les auteurs ont également évalué les capacités psychométriques de l'instrument lorsqu'il est proposé sous une forme d'hétéro-questionnaire. Les résultats sont tout à fait concluant (corrélation forte avec les résultats du patient), toutefois, les auteurs le déconseillent car il existe des différences parfois fortes entre les deux évaluations.

Pour chaque item, une échelle de Likert en 7 points est associée pour que le patient puisse répondre. 7 étant la réponse la plus favorable et 1 la plus défavorable. La possibilité d'indiquer « ne pas être concerné » est prévue.

Le temps de complétion peut varier entre moins de 5 minutes à 30 minutes.

Lors du calcul du score, « ne pas être concerné » sera transformé en réponse favorable (7).

Pour chaque domaine, le score est la somme des réponses des items divisée par le nombre d'items dans le domaine.

Le score global est la somme de tous les items divisée par 32 (la somme de tous les items).

L'interprétation des scores est aisée, plus le score est bas, plus la qualité de vie du patient est mauvaise.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

Missoulas-Vitas Quality of Life Index (MVQOLI-R)

Le MVQOLI a été développé par une équipe de l'établissement de soin VITAS, de Miami en 1998 [53, 142]. Ce questionnaire est composé de 25 items et recouvre 5 dimensions :

- les symptômes, évalués par le niveau de détresse et d'inconfort engendrés par la maladie,
- le fonctionnement, c'est-à-dire la capacité à réaliser des activités du quotidien,
- l'interpersonnel, il s'agit d'évaluer les relations avec la famille et les amis,
- le bien-être, l'évaluation de la satisfaction du patient par rapport à sa condition,
- la transcendance, sens et but de la vie.

Cet instrument peut être transmis au patient sous forme d'auto-questionnaire ou d'entretien si le patient le souhaite.

Une échelle de Likert en 5 points est utilisée pour répondre à chacune des questions.

Chaque dimension est composée de 5 questions, chaque question appartient à une catégorie : (1) Evaluation, le patient note son degré d'accord à la proposition, (2) Satisfaction, le patient exprime son niveau de satisfaction par rapport à son évaluation, (3) Importance, le patient indique avec quel degré son niveau de satisfaction impact sa qualité de vie.

Afin de pouvoir interpréter les résultats obtenus au questionnaire, chaque catégorie de questions est associée à une valeur. L'évaluation est cotée de -2 à +2, la satisfaction de -4 à +4 et l'importance de -6 à 6.

Il est ainsi possible d'obtenir un score pour chacune des dimensions. La formule est unique pour toutes les dimensions, il s'agit, de sommer l'évaluation (2 questions) avec la satisfaction (2 questions) de moyenner (diviser par 2) et de pondérer par l'importance.

Lorsque le score est positif la qualité de vie du patient est bonne, quand elle est négative, elle ne l'est pas. De surcroît, plus le score obtenu est éloigné de zéro, plus le domaine a de l'importance. Ceci est vrai que le score soit positif ou négatif.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

Needs Assessment for Advanced Cancer Patient (NA-ACP)

Le NA-ACP a été développé par une équipe australienne en 2004 [133]. Cet instrument a été construit dans le but de mettre spécifiquement en exergue les besoins des patients atteints d'un cancer avancé. Il est composé de 7 domaines :

- psychologique et émotionnel (31 items),
- information ou communication médicale (25 items),
- social (7 items),
- symptômes (6 items),
- activités quotidiennes (9 items),
- spirituel (8 items),
- financier (9 items).

Il comporte 95 items et évalue les 4 mois précédant le jour de remplissage du questionnaire. Une échelle de Likert en 5 points est utilisée par le patient pour répondre.

Le chiffre 1 indique l'absence de besoin ; 2, la satisfaction du patient sur le besoin ; 3, un faible besoin ; 4, un besoin modéré et 5 un fort besoin.

L'instrument a été complété en moyenne en un peu plus d'une heure, pourtant, lors de l'évaluation de cet instrument, plus de 70% des patients n'ont pas trouvé le questionnaire trop long.

Afin de calculer les scores, les données sont chiffrées. Ainsi :

- l'absence de besoin ou non applicable = 0,
- la satisfaction du patient sur le besoin = 0,
- un faible besoin = 1,
- un besoin modéré = 2,
- un fort besoin=3.

Les scores à interpréter, sont les moyennes calculées pour chaque domaine et pour l'ensemble de l'instrument.

Plus le score est élevé, plus le patient a besoin d'aide sur le domaine évalué.

Cet instrument semble être à privilégier pour une prise en charge individuelle et non pour l'évaluation de la qualité de vie dans le cadre, par exemple, d'une recherche clinique.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

Problems and Need in Palliative Care (PNPC)

Le PNPC a été développé en 2004 par une équipe amstellodamoise. Par conséquent la version originale de l'instrument est allemande [143].

Cet instrument est particulier car il est composé de 148 items qui se répartissent en 13 domaines différents comme suit :

- activités de la vie quotidienne : 7 items,
- symptômes : 18 items,
- activités sociales : 4 items,
- financiers et administratifs : 5 items,
- relations sociales : 15 items,
- psychologique : 15 items,
- spirituel : 15 items,
- autonomie : 9 items,
- besoin informationnel : 9 items,
- difficultés durant les consultations médicales : 3 items,
- difficultés rencontrées impliquant la difficulté des soins : 9 items,
- relations avec le médecin généraliste : 20 items,
- relations avec le spécialiste : 19 items.

Deux questions sont posées à chaque item, à savoir (1) si l'item représente un problème (Oui/Parfois/Non), (2) si le patient veut l'attention d'un professionnel pour cet item (Oui, plus/Autant que maintenant/Non). Seul le domaine du besoin informationnel échappe à cette règle, le patient répond à chaque item par oui ou non.

Cet instrument est difficilement utilisable dans le cadre d'une recherche clinique en soins palliatifs. Il n'est pas un instrument de mesure permettant d'évaluer la qualité de vie (pas de score calculé) du patient mais un outil permettant une individualisation des soins apportés.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

Quality of Life at the End of Life Measure (QUAL-E)

Le QUAL-E développé en 2002 et validé dans une version plus courte en 2004, en Caroline du nord, permet d'évaluer la qualité de vie d'un patient en fin de vie à partir de 4 dimensions :

- accomplissement de la vie,
- impact des symptômes,
- relation avec le personnel médical,
- préparation à la fin de la vie,

Cet instrument peut être transmis au patient sous forme d'entretien. Il est composé de 21 items, répartis comme suit :

- quatre items composent la dimension de l'impact des symptômes,
- cinq, celle de la relation avec le personnel médical,
- quatre, concernant la préparation à la fin de la vie,
- sept, composent la dimension spécifique de l'accomplissement de la vie,
- une question concerne la qualité de vie globale.

Une échelle de Likert en 5 points est utilisée pour répondre à chacun des items.

La transformation mathématique est simple, selon la réponse donnée par le patient, l'item est coté de 1 à 5 pour le domaine des relations avec le personnel médical, pour celui de l'accomplissement de la vie ainsi que pour la question sur la qualité de vie globale, et de 5 à 1 pour les deux autres domaines. Un étant la situation défavorable et 5 la situation favorable.

Les scores des différents domaines sont obtenus en sommant les valeurs de chaque item. Plus le score obtenu est élevé plus la qualité de vie du patient est bonne.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL)

Le SEIQoL, développé au début des années 90, est un instrument un peu particulier dans l'ensemble des instruments de mesure de la qualité de vie [144, 145], puisqu'il est propre à chaque patient. En effet, les dimensions évaluées sont celles que le patient estime être les plus importantes pour lui.

Il se structure en 3 étapes :

- (1) chaque patient est interrogé sur ce qu'il pense être les 5 domaines qui ont le plus d'importance pour leur qualité de vie globale au moment où ils répondent. Il est obligatoire que celui qui fait passer le questionnaire fasse des propositions, les propositions de domaines sont : famille, relation avec les autres, santé, finance, conditions de vie, travail, vie sociale, loisirs, religion et spiritualité.
- (2) Le patient est amené à coter entre 0 et 100 (via une EVA) sa qualité de vie pour chacun des domaines cités. Zéro étant la qualité de vie la plus faible et 100 la meilleure.
- (3) La dernière étape consiste à quantifier l'importance que prend chacun des domaines sur la qualité de vie du patient.

La technique de l'analyse de jugement est utilisée, le patient est invité à choisir un scénario parmi 30 existants pour chaque domaine. Une régression est ensuite réalisée pour évaluer les poids de chaque domaine.

Dans la version SEIQoL-DW, c'est un disque qui permet au patient de représenter l'importance que prend tel ou tel domaine par rapport à tel autre. Ainsi le patient dispose de 5 disques où il fait apparaître la « part » prise par chacun des domaines. Le disque gradué, permet de coter l'importance entre 0 et 100. La somme de tous les disques doit être égale à 100.

Le score global est obtenu en multipliant le résultat de la cotation de la qualité de vie (en relatif) par l'importance prise (en relatif), le score obtenu est compris entre 0 et 100. Zéro étant la qualité de vie la plus faible et 100 la meilleure.

Le SEIQoL est donc difficilement utilisable dans le cadre des essais cliniques. Cet outil doit être utilisé de façon à personnaliser la prise en charge des patients en fin de vie.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'adaptation culturelle de l'instrument en français.

Support Team Assessment Schedule (STAS)

Le STAS est issu des recherches d'une équipe londonienne, paru en 1993. Il s'agit d'un instrument évaluant les effets des soins palliatifs.

Un exemplaire du questionnaire est adressé au patient, un autre, le même questionnaire, est adressé à un proche du patient. Les deux questionnaires sont complétés simultanément. Il faut compter entre 20 et 40 minutes pour le compléter.

Un score élevé indique des problèmes importants, à l'inverse un score bas indique une bonne situation.

Cet instrument, ne permet pas l'évaluation de la qualité de vie des patients mais de mettre en exergue les problèmes rencontrés durant les soins.

Une version française existe [146].

5.3. Validation psychométrique des instruments de mesure

La validation psychométrique, si elle est incontournable pour permettre l'utilisation de l'instrument dans un contexte de recherche n'est pas toujours réalisée suivant les guides méthodologiques qui sont proposés par les instances de référence en santé, telles que la FDA, ou l'EORTC. Le tableau 2 présente les différentes validations dont les instruments précédemment cités ont fait l'objet.

| SELECTION DES ITEMS ET STRUCTURE | | VALIDITE | | REPRODUCTIBILITE | | SENSIBILITE AU CHANGEMENT |
|----------------------------------|---|---|--|--|---|---|
| Instrument | | Validité du contenu | Validité du critère | reproductibilité | Cohérence interne | |
| AQEL [147] | Non présenté | Non présenté | CPIS [0.07; 0.81] KPS r=0.63 | Test-retest (délai 3 jours) R global=0.78 r=[0.52-0.9] | α [0.17-0.76] Activité α =0.58 Emotionnel α =0.76 Cognitif α =0.72 Social α =0.17 Existentiel α =0.76 Perception α =0.28 | Déclin des scores à l'approche de la mort comparaison de moyenne |
| HCPI [106] | Revue de la littérature, révision par des membres du personnel médical et des patients pour s'assurer de l'importance des domaines évalués | <i>Content Validity Index</i> (de Waltz et Bausell) | Corrélation entre la version du patient et celle de l'équipe médicale r=0.39 | Non présenté | Non présenté | Non présenté |
| MRDI [148] | Revue de la littérature, identification de 20 indicateurs de santé, évaluation par un groupe composé de professionnels de santé, ajout de 8 items | Pré test auprès de 9 patients volontaires, 2 items sont supprimés Validité du construit r=0.45 | Corrélation avec les estimations du personnel médical r=0.35 (médecin) et r=0.53 (infirmier) | Test-retest (délai 7 à 14 jours) r=0.22 (p=0.22) | α =0.76 | p<0.01 (comparaison avec un groupe de patient n'étant pas en phase terminale) |
| MQOL [140] | Non présenté | Non présenté | SPITZER *MQOL r=0.41 *MQOL-SIS r=0.56 MQOL-SIS*MQOL r=0.62 | Test-retest réalisé : pour le score global r=0.75 Pour les 5 domaines r [0.69-0.85] MQOL-SIS r=0.62 | α =0.83 Pour les 5 dimensions α [0.62-0.81] | ANOVA comparaison entre un « bon » jour ou non f<0.05 |

Tableau 2 : Validation psychométrique des onze instruments sélectionnés

| SELECTION DES ITEMS ET STRUCTURE | | VALIDITE | | REPRODUCTIBILITE | | SENSIBILITE AU CHANGEMENT |
|----------------------------------|--|--|---|---|--|---|
| Instrument | | Validité du contenu | Validité du critère | reproductibilité | Cohérence interne | |
| SELECTION DES ITEMS ET STRUCTURE | | VALIDITE | | REPRODUCTIBILITE | | SENSIBILITE AU CHANGEMENT |
| Instrument | | Validité du contenu | Validité du critère | reproductibilité | Cohérence interne | |
| MQLS [121] | Non présenté | Fréquences des données manquantes et fréquence des réponses « Non concerné » | SPITZER r=0.70 | Test-retest (délai : 24H) r=0.84 Délai 1 semaine : r=0.63 | $\alpha=0.80$ Physique $\alpha=0.62$ Non physique $\alpha=0.79$ Emotion $\alpha=0.69$ Cognitif $\alpha=0.67$ Energie $\alpha=0.59$ Fonction $\alpha=0.35$ Reste $\alpha=0.31$ Rôle $\alpha=0.31$ Social $\alpha=0.09$ | ANOVA pour mesures répétées F=0.01 entre 1 semaine et Baseline |
| MQLS [121] | Non présenté | Fréquences des données manquantes et fréquence des réponses « Non concerné » | SPITZER r=0.70 | Test-retest (délai : 24H) r=0.84 Délai 1 semaine : r=0.63 | $\alpha=0.80$ Physique $\alpha=0.62$ Non physique $\alpha=0.79$ Emotion $\alpha=0.69$ Cognitif $\alpha=0.67$ Energie $\alpha=0.59$ Fonction $\alpha=0.35$ Reste $\alpha=0.31$ Rôle $\alpha=0.31$ Social $\alpha=0.09$ | ANOVA pour mesures répétées F=0.01 entre 1 semaine et Baseline |
| MVQOLI [53] | 14 professionnels de santé ont été contactés durant la création du questionnaire | Non présenté | MQOLS-CA2 Coefficient de corrélation global r=0.63 Corrélation entre le score global et celui de la qualité de vie globale r=0.43 KPS et MVQOLI r=0.19 Mais KPS et MQOLS-CA2 r=0.18 | Test-retest non fait Score moyen calculé par centre et comparé (test de Fisher – ANOVA) f=1.09 | $\alpha=0.77$ | Non présenté |

Tableau 2 (suite) : Validation psychométrique des onze instruments sélectionnés

| SELECTION DES ITEMS ET STRUCTURE | | VALIDITE | | REPRODUCTIBILITE | | SENSIBILITE AU CHANGEMENT |
|----------------------------------|--|---|--|--|--|---------------------------|
| Instrument | | Validité du contenu | Validité du critère | reproductibilité | Cohérence interne | |
| NA-ACP [133] | Revue de la littérature et opinion de professionnels de la santé | Analyse en composantes principales | Non présenté | Test-retest (délai=1 semaine) Information ICC=0.83 Psychologique ICC=0.93 Activités ICC=0.90 Financier ICC=0.79 Symptômes ICC=0.86 Spirituel ICC=0.83 Social ICC=0.67 | Information $\alpha=0.98$ Psychologique $\alpha=0.97$ Activités $\alpha=0.88$ Financier $\alpha=0.91$ Symptômes $\alpha=0.79$ Spirituel $\alpha=0.91$ Social $\alpha=0.91$ | Non présenté |
| PNPC [143] | (1) Entretien de 9 patients (2) Entretien structuré de 31 patients avec le questionnaire comme support (3) Validation par des professionnels de la santé | Test auprès de patient (n=64) : (1) contrôle des fréquences des réponses (2) contrôle des commentaires des patients | EORTC-QLQ-C30 COOP-WONCA Coefficient de corrélation présenté pour chaque dimension de PNPC en fonction des dimensions correspondantes du questionnaire référent. | Non présenté | Partie problème α [0.68 -0.89] 1 seul $<0.7 \rightarrow$ Activités sociales $\alpha=0.68$ Partie besoin attention α [0.73 ; 0.92] | Non présenté |
| QUAL-E [149, 150] | Analyse factorielle | Validité du construit : Corrélations entre dimensions : [-0.26 ; 0.40] | FACIT-SP MVQOLI PDM Coefficient de corrélation présenté pour chaque dimension de QUAL-E en fonction de chaque dimension du questionnaire référent. | Test-Retest : Délai : 1 semaine: Accomplissement de la vie ICC=0.71 Symptôme ICC=0.23 Relation P. Med ICC=0.61 Préparation ICC=0.74 | Accomplissement de la vie $\alpha=0.80$ Symptôme $\alpha=0.87$ Relations P. Med $\alpha=0.71$ Préparation $\alpha=0.68$ | Non présenté |
| SEIQoL[151] | Non présenté | Non présenté | McMaster health index questionnaire $p<0.001$ | Test –retest $r=-0.88$ | Non présenté | Moyenne et Effect Size |
| STAS [116] | Patients et équipe de professionnels ont revu la première version de STAS | Non présenté | Coefficient kappa entre la version du patient et celle du proche et celle de l'équipe médicale $k=[0.08-0.78]$ $r=[0.18-0.78]$ | Non présenté | Non présenté | Non présenté |

Tableau 2 (suite) : Validation psychométrique des onze instruments sélectionnés

6. L'évaluation de la qualité de vie en fin de vie demeure à investiguer

L'évaluation de la qualité de vie devient un critère de jugement incontournable, que cela soit dans une optique d'individualisation des thérapeutiques ou dans un contexte de recherche clinique. La multidimensionnalité de la qualité de vie fait de son évaluation une approche efficace pour l'évaluation globale du patient, de très nombreux aspects étant pris en considération : physiques, psychologiques, financiers, sociaux, spirituels, émotionnels

En fin de vie, l'évaluation de la qualité de vie apparaît encore plus essentielle et plus délicate ; plus essentielle pour la recherche du bien-être, élément moteur des unités de soins palliatifs et de l'accompagnement des patients en fin de vie ; plus délicate en raison de la fragilité accrue des patients à ce stade de leur existence.

Pour avoir un impact, une utilité, il est nécessaire de réaliser des évaluations régulières de la qualité de vie du patient, il est important de pouvoir en suivre l'évolution au cours du temps. Pour cela, il s'avère essentiel de disposer d'outils de mesure standardisés, condition *sine qua none* de la reproductibilité donc de l'exploitabilité des évaluations. Dans le contexte particulier de la fin de vie, trop rares sont les instruments actuellement disponibles, et plus rares encore sont ceux adaptés à notre culture, *i.e.* en tout premier lieu à notre langue. Il est donc important de poursuivre les recherches méthodologiques afin de développer des instruments de mesure adaptés et validés, en français, suivant les recommandations sus-citées.

Partie 2 : Travaux personnels

En oncologie, la qualité de vie relative à la santé a fait l'objet de nombreuses recherches et publications, au cours des 30 dernières années.

Afin d'obtenir un ordre d'idée de l'importance de cet axe de recherche en oncologie, et de son évolution dans le temps, une recherche succincte, basée sur le terme Mesh *Life qualities* associé (avec le lien logique ET) au terme *cancer*, a été réalisée dans la base de données MEDLINE. Cette recherche a permis d'identifier 20100 publications éditées entre 1980 et 2010. 1098 publications entre 1980 et 1990, 4804 entre 1991 et 2000 et 14198 entre 2001 et 2010 ont traité de la qualité de vie relative à la maladie cancéreuse.

Le recul de la mortalité due au cancer, le développement de la prise en charge personnalisée, la nécessité d'obtention de critères de jugement autres que la survie dans les essais cliniques, l'évaluation des coûts de prise en charge (arrêts maladie, aménagement thérapeutique du temps de travail) font que l'évaluation de la qualité de vie devient incontournable, ce qui explique le fort accroissement des publications sur le sujet.

La question n'est plus de savoir si la qualité de vie doit être évaluée, mais elle est de savoir comment l'évaluer.

Notre première approche de l'évaluation de la qualité de vie a porté sur l'impact des transfusions sanguines en oncologie. Nous avons donc cherché à évaluer les bienfaits de cette thérapeutique sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Ce travail a fait l'objet de la publication n°1.

A travers cette première étape, nous avons constaté que si la qualité de vie des patients transfusés était largement évaluée, la qualité de vie en fin de vie des patients transfusés ne l'était quasiment pas.

Or dans un contexte de fin de vie en oncologie, l'objectif des thérapeutiques est principalement de permettre au patient de vivre ses derniers moments dans de bonnes conditions de vie et de pallier les difficultés que peuvent entraîner les symptômes liés à la maladie et à sa progression.

Il nous est alors paru essentiel d'évaluer la qualité de vie des patients en fin de vie.

Constatant le fort petit nombre d'instruments disponibles en français, nous avons souhaité mettre en place un essai clinique permettant d'évaluer et valider l'adaptation française de questionnaires anglo-saxons psychométriquement validés. Ceci a donné lieu à un premier article, déjà paru, présenté en publication n°2 et à un deuxième article, soumis, présenté en publication n°3.

La publication n°2 présente le protocole de recherche, ses objectifs et la méthodologie permettant la mise en œuvre du projet.

La publication n°3 présente l'adaptation culturelle des deux questionnaires anglo-saxons.

***Publication n°1 : Qualité de vie et transfusion en oncologie :
revue de la littérature***

Contexte et présentation

L'anémie est un symptôme prédominant en oncologie et particulièrement dans un contexte de fin de vie. La transfusion sanguine est employée dans les cas d'anémie importante mais n'est toutefois pas une thérapeutique anodine. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'évaluer les répercussions de cette prise en charge sur la qualité de vie du patient et de répertorier les instruments qui en permettent la mesure dans un contexte de fin de vie.

Cette publication, intitulée Qualité de vie et transfusion en oncologie : revue de la littérature, parue dans « Transfusion clinique et biologie »; en 2010, présente une revue de la littérature de l'évaluation de la qualité de vie dans un contexte d'anémie nécessitant une transfusion sanguine.

Revue générale

Qualité de vie et transfusion en cancérologie: revue de la littérature

Oncology blood transfusion and quality of life: Review

A.-L. Poirier^{a,*}, J.-M. Commer^b, F. Kwiatkowski^{c,f}, M. Mercier^{d,f}, F. Bonnetain^{c,f}

^a Centre d'évaluation clinique en oncologie, centre Paul-Papin, 2, rue Moll, 49933 Angers, France

^b Unité de soins palliatifs, centre Paul-Papin, 2, rue Moll, 49933 Angers, France

^c Unité de biostatistiques, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand, France

^d Laboratoire de biostatistiques, faculté de médecine et pharmacie, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France

^e Unité de biostatistiques et d'épidémiologie, centre Georges-François-Leclerc, EA 4184, 1, rue du Professeur-Marion, BP 77980, 21079 Dijon cedex, France

^f Plateforme de recherche clinique « qualité de vie et cancer », 1, rue du Professeur-Marion, BP 77980, 21079 Dijon cedex, France

Disponible sur Internet le 2 novembre 2010

Résumé

Les répercussions de la transfusion sur la qualité de vie sont très peu étudiées en cancérologie et rare en situation palliative. Il faut rechercher les études traitant de l'anémie pour évaluer ses effets. En situation palliative curative, la situation est similaire à celle des patients en phase curative. Il faut pallier rapidement à l'anémie pour assurer la qualité de vie du patient. La transfusion et plus récemment les stimulateurs d'érythropoïétine sont des traitements efficaces. Chez les patients en phase palliative avancée, la transfusion améliore les symptômes (faiblesse et dyspnée liée à l'anémie) et le bien-être des patients mais le choix de se faire au cas par cas. Le choix de la transfusion doit suivre un comportement éthique en respect avec la législation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Transfusion ; Soins palliatifs ; Qualité de vie ; Cancer

Abstract

Blood transfusion's repercussions on quality of life are less well studied in cancer research, and rarer in palliative situation. It is necessary to look for studies dealing with anaemia to estimate its effects. In curative palliative situation, the situation is similar to that of curative stage patients. It is necessary landing quickly for anaemia to assure the patient's quality of life. Blood transfusion and more recently erythropoiesis-stimulating agents are effective treatments. In advanced palliative stage, transfusion improves symptoms (weakness and dyspnoea bound anaemia) and the patients' well being. The treatment choice must be individual and has to follow an ethical behaviour in respect with the legislation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Blood transfusion; Palliative care; Quality of life; Cancer

1. Qualité de vie

En 1948, l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) a replacé la santé dans un contexte plus général. La santé n'est plus seulement liée à la maladie ou à l'invalidité mais également au bien-être physique, mental et social. Les praticiens ne

doivent plus travailler dans l'unicité de la maladie mais dans la pluri-dimensionnalité du patient. Le ressenti du patient, sa qualité de vie vont devenir des éléments importants de la prise en charge.

La définition de la qualité de vie, varie selon les auteurs. En 1993, l'OMS l'a définie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : al.poirier@angers.fnclec.fr (A.-L. Poirier), jm.commer@angers.fnclec.fr (J.-M. Commer), Fabrice.KWIATKOWSKI@cjil.fr (F. Kwiatkowski), mariole.mercier@univ-fcomte.fr (M. Mercier), Fbonnetain@cjil.fr (F. Bonnetain).



Fig. 1. Modèle conceptuel de Wilson et Cleary (d'après [1]).

éléments essentiels de son environnement». La même année, Wilson et Cleary ont proposé un modèle conceptuel pour lier les éléments importants influençant la qualité de vie d'un patient (Fig. 1). Ce modèle constitué de cinq niveaux permet de visualiser l'enchaînement des facteurs cliniques, physiques, psychologiques et sociaux qui influent sur la qualité de vie [1].

Un large consensus a été établi pour définir la qualité de vie comme un concept multidimensionnel qui se structure le plus souvent autour de quatre thèmes que l'on retrouve dans le modèle conceptuel de Wilson et Cleary: social, physique, psychologique et symptômes [2–8].

La mesure de la qualité de vie est une mesure subjective. C'est le patient lui-même qui l'évalue. Elle évalue des phénomènes observables et nécessite que la personne interrogée ne transforme pas la réalité.

Pour recueillir les données nécessaires à l'évaluation de la qualité de vie du patient, il a fallu développer des questionnaires adaptés. Il existe deux types de questionnaires, les hétéro-questionnaires et les auto-questionnaires. Les premiers sont complétés par une tierce personne, les seconds par le patient lui-même. L'utilisation d'auto-questionnaires est le *gold standard*.

Ces dernières années ont vu se développer des questionnaires adaptés à de multiples situations cliniques; deux types de questionnaires sont disponibles:

- les questionnaires généraux: le QLQ-C30 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), le Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) [9–13]. Ce sont des questionnaires qui vont couvrir plusieurs domaines: physique, social, cognitif, psychologique, symptomatique... Le QLQ-C30 est composé de 15 dimensions, le SF-36 de 8;
- les questionnaires spécifiques: ils ciblent une pathologie, un symptôme, etc. L'EORTC a par exemple développé des questionnaires spécifiques à chaque localisation cancéreuse (H&N35 pour les cancers de la tête et du cou, BR23 pour les cancers du sein, OV28 pour une localisation ovarienne...). D'autres équipes se sont attachées à développer des questionnaires spécifiques à l'évaluation de la fatigue: FACT-G, de l'anémie FACT-An [14,15].

Avant de pouvoir être utilisés dans les unités de soins, ces questionnaires ont fait l'objet de validations psychométriques. Cette validation est composée de plusieurs étapes nécessaires à la pertinence des scores obtenus et à l'interprétation qui en sera faite (validité, fiabilité, reproductibilité, sensibilité au changement et acceptabilité) [16–18].

2. Transfusion en oncologie

En oncologie, l'anémie peut être provoquée par la maladie elle-même, infiltration médullaire, syndrome hémorragique, inflammation chronique, etc., ou liée à une complication du traitement, chimiothérapie aplasante (platine) ou radiothérapie [19–22]. La transfusion permet de compenser rapidement les symptômes de l'anémie [23].

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl^{-1} et se caractérise par des symptômes cliniques majeurs permettant son diagnostic. Une asthénie constante en est un des signes évocateurs; des anomalies cardiovasculaires, des troubles du système nerveux central, etc., peuvent également être constatées [24,25].

L'anémie est considérée comme un corollaire négatif au traitement, chimiothérapie et/ou radiothérapie. Elle interrompt la rythmicité des cycles et donc limite le traitement. Elle est également reconnue pour altérer la qualité de vie du patient [21,22,26]. Il est donc important de contrôler ce symptôme.

La commission d'évaluation du Collège français des hématologues recommande une transfusion lorsque l'hémoglobine atteint le seuil de 8 g/dl^{-1} [25]. Ce seuil peut être plus élevé (9 à 10 g/dl^{-1}) si le patient présente certaines caractéristiques (patient âgé, antécédents pulmonaires ou cardiaques...).

Dans la phase active d'un traitement pour un cancer solide, la proportion de patient nécessitant une transfusion est dépendante de l'âge du patient, de la localisation du cancer, de la chimiothérapie et du nombre de cycles administrés [27]. En moyenne, environ un patient sur trois aura recours à la transfusion durant son traitement [20,25,28,29]. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rapporte en 2002 qu'au-dessous d'un seuil d'hémoglobine de 8 g/dl^{-1} tous les patients sont transfusés, contre $1/2$ lorsque la concentration d'hémoglobine est entre 8 et 10 g/dl^{-1} et moins de $1/3$ quand elle est supérieure ou égale à 10 g/dl^{-1} .

L'avancée dans l'efficacité des traitements de chimiothérapie a été possible en partie grâce aux progrès des transfusions [30]. En effet, un patient ayant une anémie importante ne peut suivre correctement son traitement, pour certains patients, trop affaibli, le traitement doit être arrêté.

La transfusion, qui était le traitement de référence de l'anémie, tend à être associée aux stimulateurs de l'érythropoïèse. Soit avant au début d'une anémie pour éviter de transfuser le patient, soit après pour solidifier l'effet positif de la transfusion. Quel que soit le moment d'administration, l'emploi d'érythropoïétine (EPO) permet de réduire la proportion de transfusions et la quantité de sang transfusé [27,28,31–33]. Quelques études ont semblé mettre en avant le fait que



Fig. 2. Différentes phases du traitement en oncologie.

l'utilisation de ces traitements accentuait le risque de développer des effets indésirables. En 2007, la Food and Drug Administration (FDA) parlait de toxicité cardiovasculaire et thrombotique et avançait l'hypothèse que ce traitement accélérerait la progression de la maladie [22,31,34]. Une méta-analyse récente a mis en avant le fait que les stimulateurs ne doivent pas être utilisés en routine comme alternative à la transfusion [31].

D'autres équipes tendent à démontrer le contraire [26,35].

Pour ce qui est des soins palliatifs, en 1995, Gleeson et Spencer ont fait le constat que la place de la transfusion dans les soins palliatifs en oncologie n'était pas bien établie. Dans une étude menée entre 1992 et 1993, ils ont fait le constat que la transfusion améliorait les symptômes (faiblesse et dyspnée liée à l'anémie) et le bien-être des patients en phase palliative [36]. Ils ont montré également que les complications étaient rares (7,7 %) pour sa population d'étude.

Chez les patients en fin de vie, il n'existe pas de seuil à partir duquel il est recommandé de transfuser le patient [25,37]. La décision de transfuser un patient dans la phase palliative de sa maladie nécessite de prendre en considérations le pronostic de vie du patient, d'observer un comportement éthique et de respecter la législation [30,36,38]. Il est donc important de définir le stade de la maladie du patient (Fig. 2).

Lorsque le patient est en phase palliative active le choix d'une transfusion est similaire à celui des patients en phase curative. L'objectif premier est le traitement de l'anémie à long terme, et d'assurer la qualité de vie du patient.

Lorsque la phase palliative de la maladie devient avancée, la décision d'une transfusion doit être prise après concertation pluri-disciplinaire, et tenir compte du patient et de son entourage [30,38]. Chaque patient est alors unique et doit être considéré comme un cas particulier.

Pour aider les praticiens à réagir face à ces différents contextes, des modèles d'aide à la prise de décision ont été publiés. L'EORTC en 2004 a édité des recommandations quant à l'emploi de stimulateur de l'érythropoïèse face à une anémie et le réseau de cancérologie de l'arc alpin a présenté en 2006 un arbre décisionnel permettant de connaître la conduite à tenir suivant les caractéristiques du patient (Fig. 3) [34].

3. Point sur les études ayant évalué la qualité de vie dans un contexte de transfusion

D'après de nombreuses études, l'anémie est un symptôme qui dégrade le bien-être du patient. Ce symptôme s'il semble bien évalué en phase curative, est très souvent sous-évalué en oncologie palliative, il est en effet difficile de dissocier les méfaits de l'anémie de ceux d'autres facteurs dégradant la qualité de vie

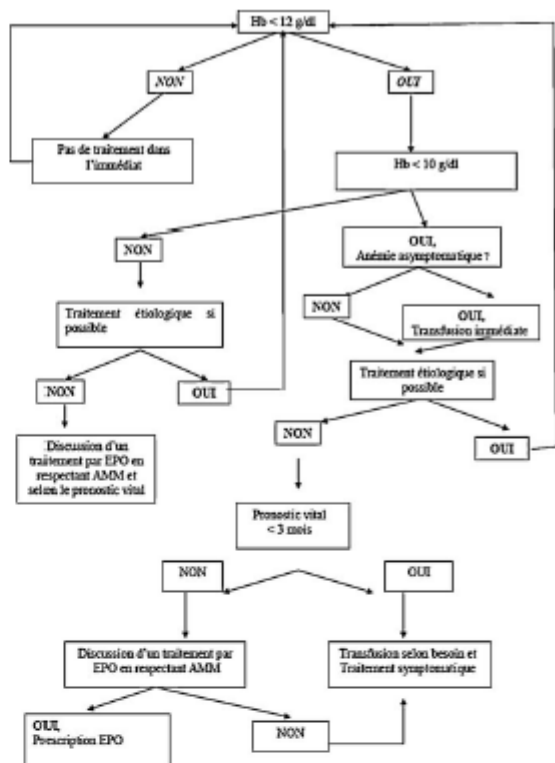


Fig. 3. Conduite à tenir devant un patient anémique en soins palliatifs: arbre décisionnel (d'après [35]).

du patient [29,39]. Pour évaluer la qualité de vie des patients bénéficiant de transfusion en cancérologie, il faut chercher en premier lieu les patients atteints d'anémie.

Pour évaluer la qualité de vie des patients souffrant d'anémie, le *functional assesment of cancer therapy-anemia* (FACT-An) est fréquemment utilisé en oncologie [15]. C'est un questionnaire spécifique à l'évaluation de l'anémie. Il est employé à la suite de deux autres questionnaires qui sont le *fonctionnal assesment of cancer therapy-general* (FACT-G), et le *fonctionnal assesment of cancer therapy-fatigue* (FACT-F).

Le FACT-An est composé de sept questions spécifiques à l'anémie. Plus le score obtenu est important plus la qualité de vie du patient est bonne.

Une méta-analyse rapporte qu'une transfusion d'une unité de sang (augmentant le taux d'hémoglobine à plus de 10 g/L) entraîne une augmentation du score du FACT-An (en moyenne de 4,2) [31]. Cette relation a été mise en évidence également chez des patients atteints d'un cancer de la prostate en phase avancée [39].

Il est retrouvé que le score du FACT-F augmente également quand le taux d'hémoglobine augmente [27,31].

Certaines équipes utilisent le QLQ-C30 de l'EORTC, le SF-36, ou encore le *linear analogue self assessment* (LASA) pour évaluer la qualité de vie des patients anémisés en phase curative ou avancée [26,27,31,32,40]. Aucune donnée concernant

l'évaluation de la transfusion sur la qualité de vie à partir de ces questionnaires ne sont retrouvées dans la littérature.

En situation palliative, Gleeson et Spencer ont étudié spécifiquement les bénéfices de la transfusion en employant une échelle visuelle analogique (VAS) de 10 cm pour évaluer le bien-être global du patient. Il apparaît que le score du bien-être global avait augmenté significativement deux jours après la transfusion. En moyenne le score est passé de 4,2 à 5,9. Enfin, 76 % des patients de l'étude rapportaient se sentir mieux après la transfusion [36].

4. Discussion

Les répercussions de la transfusion sur la qualité de vie sont très peu étudiées en oncologie et rare en situation palliative. Il faut rechercher les études traitant de l'anémie pour évaluer ses effets.

L'anémie est un symptôme fréquent chez les patients atteints d'un cancer. En moyenne, environ un patient sur trois aura recours à la transfusion durant son traitement [20,25,28,29]. Sa fréquence diffère selon la localisation de la tumeur, de l'âge du patient, du traitement administré. Ainsi elle est plus fréquente chez des patients atteints d'un cancer du poumon (43 %) que chez des patients atteints d'un cancer du sein (19 %) [20]. Elle est chronique chez les patients atteints d'hémopathie myéloïde [41]. Elle est très fréquente après des séances de radiothérapie [20,21] et fréquente au cours des traitements par chimiothérapie, particulièrement avec ceux à base de sels de platine [27,28].

L'anémie est un corollaire négatif pour les traitements, qu'il s'agisse de chimiothérapie ou de radiothérapie, car elle impose souvent aux praticiens de reporter les traitements. Cette rythmicité interrompue peut entraîner un manque d'efficacité sur la maladie. De nombreuses études ont mis en évidence cette idée en retrouvant dans les analyses l'anémie comme étant un facteur de mauvais pronostic [21,22,26,42].

Il y a encore quelques années, le traitement de référence à l'anémie était la transfusion. Celle-ci comporte des risques infectieux et immunologiques [43]. Mais avec les progrès dans la gestion du sang dans les réseaux de santé ces effets secondaires surviennent peu [27]. Les études évaluant les répercussions des transfusions sur les patients cancéreux, qu'ils soient en phase curative ou palliative, s'accordent à montrer le gain en termes de qualité de vie, et ce quelle que soit l'échelle de mesure utilisée [26,27,31,39].

Aujourd'hui, les stimulateurs de l'érythropoïèse semblent prendre une place de plus en plus importante dans la prise en charge de l'anémie [22,25,26,31]. Ils permettent de réduire la fréquence des transfusions et la quantité de sang transfusé [31]. Ils sont administrés à l'apparition d'un début d'anémie pour éviter la transfusion ou après la transfusion pour stabiliser le taux d'hémoglobine atteint grâce à celle-ci. Leur emploi reste toutefois discuté. Si quelques études mettent en évidence un gain en termes de qualité de vie [26,32], Certains évoquent leurs effets secondaires fréquents et parfois graves, d'autre un rôle négatif sur la réponse aux traitements [22,31].

Nous ne disposons que de très peu de données dans le contexte des soins palliatifs en phase avancée. On peut envisager que la prise de décision au cas par cas imposée par la difficulté

des situations, l'asthénie importante et chronique des patients, l'inadéquation des questionnaires de qualité de vie pour des patients en phase palliative avancée peuvent être un frein à ce type d'étude.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life—a conceptual model of patient outcomes. *J Am Med Assoc* 1995;273:59–65.
- [2] Rodary C, Lepège M, Hill C. Evaluation de la qualité de vie dans la recherche clinique en oncologie. *Bull Cancer* 1998;85(2):140–8.
- [3] Rejesky et Mihalko, 2001.
- [4] Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol* 1999;52(4):355–63.
- [5] Health outcomes methodology. Glossary. *Med Care* 2000;38(9):7–13.
- [6] Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001;322(7296):1240–3.
- [7] Fairclough DL. Design, analysis of quality of life studies in clinical trials. Boca Raton, FL: Chapman and Hall; 2002.
- [8] Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J, et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of life questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res* 1994;3:353–64.
- [9] [Aaronson, Ahmedzai, et al. 1993 140 /id].
- [10] Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993;2(6):369–95.
- [11] Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenewold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd Ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
- [12] Osoba D, Rodriguez G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality of life scores. *J Clin Oncol* 1997;16:139–44.
- [13] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med care* 1992;30(6):473–83.
- [14] Cella DF, Talsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570–9.
- [15] Cella DF, Talsky DS, Gray G, Sarafian B, Lloyd S, Linn E, et al. The functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: development and validation of the general measure. *J Clin Onc* 1993;11(3):570–9 [1997].
- [16] Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. 2 ed New York: Oxford Medical; 1995.
- [17] Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 1993;2(6):441–9.
- [18] Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002;11(3):193.
- [19] Boudjerra N. Anémie et hémopathies malignes. In: 6^e Congrès international de l'omnipraticien; 2010.
- [20] Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien MFR, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2000;82(1):93–7.
- [21] Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Randeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28(2 suppl 8):54–9.
- [22] Azira D, Zouhair A, Serre A, Lemanski C, Schneider M, Ozsahin M, et al. Anémie et cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2005;92(5):445–51.

- [23] Spaeth D. Principes généraux du traitement de l'anémie des patients cancéreux. *Bull Cancer* 2002;89(11):935–47.
- [24] Luporsi E. La carence martiale: une évidence à revisiter dans la prise en charge de l'anémie en oncologie. *Rencontres de la cancérologie française* 2009.
- [25] Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives 2002.
- [26] Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2875–82.
- [27] Spivak JL, Gascon P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist* 2009;14 Suppl.(1):43–56.
- [28] Borget I, Tilleul P, Baud M, Granghaud A, Iglesias E, Chouaid C. Qualité de vie et traitement de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchopulmonaire: étude prospective. *Rev Mal Respir* 2007;24(1):41–7.
- [29] Laval G, Beziaud N, Laramas M, Courby S, Cahn JY. Érythropoïétine (EPO) et anémie en soins palliatifs chez le patient atteint de cancer. *Med Palliat* 2007;6(5):274–84.
- [30] Lassaunière JM, Bertolino M, Hunault M, Zittoun R, Verspieren P, Moh-Klaren J, et al. Platelet transfusions in advanced hematological malignancies: a position paper. *J Palliat Care* 1996;12(1):38–41.
- [31] Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume NN, Ljyod A, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:11.
- [32] Lindholm E, Daneryd P, Korner U, Hyllander A, Fouladim M, Lundholm K. Effects of recombinant erythropoietin in palliative treatment of unselected cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:6855–64.
- [33] Pohl GM, Ludwig H. Supportive treatment for anemic cancer patients. *Wien Med Wochenschr* 2004;154(9–10):226–34.
- [34] Laval G, Villard ML. Recueil de pratique professionnelle en soins palliatifs; 2006.
- [35] Lönnroth C, Svensson M, Wang W, Korner U, Daneryd P, Nilsson O, et al. Survival and erythropoietin receptor protein in tumours from patients randomly treated with rhEPO for palliative care. *Med Oncol* 2008;25(1):22–9.
- [36] Gleeson C, Spencer D. Blood transfusion and its benefits in palliative care. *Palliat Care* 1995;9:307–13.
- [37] Jaulmes D. Transfusion sanguine en hématologie-oncologie. In: *Eurocancer*. John Libbey Eurotext: Paris; 2010. p. 275–6.
- [38] Bastard C, Bordessoule D, Casassus P, Cahn JY, Ceccaldi J, Colombat P, et al. Les limitations thérapeutiques en hématologie: réflexions et propositions éthiques de la Société française d'hématologie. *Hématologie* 2005;11(1):71–9.
- [39] Dunn A, Carter J, Carter H. Anemia at the end of life: prevalence, significance, and causes in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:6.
- [40] Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer* 2002;86:1243–9.
- [41] Cartron G. Érythropoïétine et cancer. *FMC* 2001.
- [42] Littlewood TJ. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol* 2001;28:49–53.
- [43] Navaid M, Melvin T. A palliative care approach in treating patients with sickle cell disease using exchange transfusion. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27(3):215–8.

Publication n°2 : Health-related quality of life in cancer patients at the end of life, translation, validation, and longitudinal analysis of specific tools: study protocol for a randomized controlled trial

Contexte et présentation

La littérature propose un nombre non négligeable de questionnaires permettant d'évaluer la qualité de vie des patients en fin de vie. Néanmoins, au cours d'une revue de la littérature, nous nous sommes rendu compte que les instruments disponibles en français étaient peu nombreux et parfois non adaptés à la spécificité de cette population. En effet, bon nombre de ces instruments ne respectent pas le modèle conceptuel proposé par Ferrell, qui préconise d'évaluer la qualité de vie sous quatre aspects, tandis que d'autres ne sont pas psychométriquement validés ou que d'autres encore n'ont pas été validés sur une population de patients cancéreux.

Cette publication, intitulée *Health-related quality of life in cancer patients at the end of life, translation, validation, and longitudinal analysis of specific tools: study protocol for a randomized controlled trial*, parue dans la revue « Trials » en 2012, pose les fondements de l'étude prospective CEOLE, la justification de notre choix d'adapter culturellement et psychométriquement les questionnaires anglo-saxons QUAL-E et MVQOLI pour la population française des patients atteints d'un cancer en fin de vie.

L'étude CEOLE (*Cancer End Of Life Evaluation*) est ouverte aux inclusions depuis novembre 2011. A ce jour 77 patients sont inclus sur les 372 attendus. Treize centres participent, L'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin d'Angers, le CHU d'Angers, le CH de Cholet, le Centre Georges François Leclerc de Dijon, le CHU Jean Minjoz de Besançon, le centre Oscar Lambret de Lille, Le Centre Val d'Aurelle-Paul Lamarque de Montpellier, l'Institut Bergonié de Bordeaux, le Centre Antoine Lacassagne de Nice, le CHR Bon-Secours de Metz-Thionville, le Centre Alexis Vautrin de Nancy, les Hospices Civils de Lyon, la clinique Victor Hugo du Mans.

STUDY PROTOCOL

Open Access

Health-related quality of life in cancer patients at the end of life, translation, validation, and longitudinal analysis of specific tools: study protocol for a randomized controlled trial

Anne-Lise Poirier^{1,5*}, Fabrice Kwiatkowski^{2,6}, Jean-Marie Commer⁴, Bénédicte D'Aillières⁴, Virginie Berger¹, Mariette Mercier^{3,6} and Franck Bonnetain^{5,6}

Abstract

Background: The end of life for cancer patients is the ultimate stage of the disease, and care in this setting is important as it can improve the wellbeing not only of patients, but also the patients' family and close friends. As it is a matter of profoundly personal concerns, patients' perception of this phase of the disease is difficult to assess and has thus been insufficiently studied. Nonetheless, caregivers are required to provide specific care to help patients and to treat them in order to improve their wellbeing during this period. While tools to assess health-related quality of life (QoL) in cancer patients at the end of life exist in English, to our knowledge, no validated tools are available in French.

Methods/design: This randomized multicenter cohort study will be carried out to cross-culturally adapt and validate a French version of the English QUAL-E and the Missoula Vitas Quality Of Life Index (MVQOLI) questionnaires for advanced cancer patients in a palliative setting. A randomized clinical trial component in addition to a cohort study is implemented in order to test psychometric hypotheses: order effect and improvement of sensibility to change. The validation procedure will ensure that the psychometric properties are maintained. The main criterion to assess the reliability of the questionnaires will be reproducibility (test-retest method) using intraclass correlation coefficients. It will be necessary to include 372 patients. The sensitivity to change, discriminant capability as well as convergent validity will be also investigated.

Discussion: If the cross-cultural validation of the MVQOLI and QUAL-E questionnaires for advanced cancer patients in a palliative setting have satisfactory psychometric properties, it will allow us to assess the specific dimensions of QoL at the end of life.

Trial registration: Current Controlled Trials NCT01545921.

Keywords: Quality of life, End of life, Cancer

Background

The end of life for cancer patients is the ultimate stage of the disease. However, in this setting, improving quality of life (QoL) and the wellbeing of patients should remain a major concern. Given the profoundly personal

concerns involved, patients' perceptions of the end of life are difficult to assess and have therefore been insufficiently studied. Clinicians, nurses, and other paramedical personnel are required to provide individualized care adapted to the end of life in order to improve patients' QoL and wellbeing [1,2].

Today, there is no consensus to define the time frame related to the 'end of life' of a cancer patient [3]. For example, depending on the cancer site, the 'palliative'

* Correspondence: anne-lise.poirier@univ-lyon1.fr

¹Centre d'Évaluation Clinique en Oncologie, Centre Paul Papin, Angers, France

Full list of author information is available at the end of the article



© 2012 Poirier et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

period could vary from a few days to a few months. Moreover, the palliative and 'end-of-life' periods could overlap, but the therapeutic goals for these two periods should not be the same. In order to provide optimal care, it seems crucial to distinguish between these two periods as the former has a more therapeutic goal while the latter is to accompany patients as they near death. This ultimate stage of disease could require caregivers to meet new demands not only from patients, but also from their relatives.

To our knowledge (Patient Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database) [4-6] there are no French validated tools to assess health-related QoL for cancer patients at the end of life. QoL is a major endpoint to assess therapeutic strategies in cancer patients, particularly in a palliative setting when no benefits in overall survival can be expected. In this context, QoL should be considered the primary endpoint for trials [7,8].

QoL at the end of life could be evaluated using generic QoL questionnaires like EORTC QLQ-C30 and/or the Medical Outcome study Short Form 36 (SF-36) or by using questionnaires focusing on symptoms. For example, the Edmonton Symptoms Assessment System (ESAS) is a dedicated tool to assess pain [9]. Other tools allow caregivers to assess depression [10] or fatigue [11].

Some studies have highlighted the fact that additional specific items could be required to take into account the most important QoL dimensions or symptoms at the end of life such as symptom and pain management [12-16], quality of care [15,16], preparation for death [12,13], relationships/communication [12-14], family context [16], dignity [12,16], choice and control [12] the financial aspect of care [17,18], completion [18], or spirituality/transcendence [14-16,18].

Current tools to assess QoL do not explore these specific dimensions, which could capture major aspects of QoL at the end of life.

Some questionnaires dedicated to the palliative setting have been proposed, but they are too long, and/or specific domains related to the end of life are not explored. Validated QoL tools in French are even more restricted; only the Mc Gill [19,20] Support Team Assessment Schedule (STAS) [21] and QLQ-C15 PAL questionnaires (shortened version of QLQ-C30) [22] are available. Moreover, these tools are more specifically dedicated to the palliative setting.

The Missoula-Vitas Quality Of Life Index developed by Byock *et al.* has been specifically designed for the end of palliative setting [14]. This QoL tool provides an exhaustive assessment of major dimensions in that setting. The shortened version included only 15 items investigating five dimensions: symptoms, function, interpersonal relationships, wellbeing, and transcendence

[14]. Another tool, the QUAL-E, is longer and includes 25 items that investigate five domains: life completion, relations with the healthcare system, preparation for end of life, symptom severity, and affective social support [18]. However, these QoL tools have not been adapted to French culture and translated into French. Another concern is that they are not specific to cancer patients.

The first step to improve evaluations of how French patients perceive this disease setting is to translate the available specific 'end-of-life' QoL tools. Assessing QoL at the end of life with dedicated tools could help to compare therapeutic strategies and could improve care in the palliative setting. Based on these hypotheses, we propose to adapt QoL tools dedicated to the end of life to French culture and to validate them for French cancer patients.

Methods

Objectives

Primary objectives are: to cross-culturally adapt the English questionnaires QUAL-E and MVQOLI (Missoula Vitas Quality Of Life Index) and to validate their psychometric properties in the end-of-life setting.

Intermediate objectives are: to translate and adapt the English version of QUAL-E and MVQOLI into French taking into account cultural differences.

Secondary objectives are: to longitudinally assess QoL of cancer patients until death using the QLQ-C15 PAL, the French version of QUAL-E and the Missoula Vitas Quality of Life Index (MVQOLI); to assess the impact of therapeutic strategies on QoL at the end of life; to assess the added value of spontaneous completion of QoL questionnaires to detect a clinically significant change in this setting; to assess the effect of the order of questionnaires on QoL levels; to define a time period for the 'end of life'.

Primary outcomes for cross-cultural and psychometric validation (see also statistical methods): reproducibility of QoL scores estimated by intraclass correlation coefficients; sensitivity to change estimated by effect size and the standard error of mean; discriminant capability; and convergent validity.

Study design

We propose to perform a prospective multicenter cohort study. A randomized clinical trial component in addition to a cohort study is implemented in order to test psychometric hypotheses related to order effect and to the improvement of sensibility to change. This study has been designed in accordance with the validation methods of the FDA and the International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes. It was reviewed by a national patients' committee in July 2009. The Clinical trial was registered to the French Safety Agency for

Health Products (AFSSAPS, that is the Health Authority in France). Although this study does not assess health products, it was registered as biomedical research. The authorization was in agreement with the Article L. 1123-8 Code of Public Health and was obtained in February 2010.

This clinical trial was registered at AFSSAPS (2010-A00196-33). The project was approved by the local ethics committee (CPP Ouest II Angers) in April 2010.

The Study was registered in March 2012 on ClinicalTrials.gov; the registration number is NCT01545921.

The project received a grant so-called PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011) in 2011 from the French national cancer institute (INCa, Institut National du Cancer).

Population

To be eligible, patients should have been diagnosed with advanced cancer (with any cancer site) and treated or not with palliative intent (chemotherapy, analgesic radiotherapy, surgery without curative intent), with an ECOG or a WHO performance status ≥ 2 , a life expectancy ≥ 1 month, and an age ≥ 18 years.

Patients should have been informed about the palliative stage of the disease and should have been followed for at least 1 month by a palliative caregiver to be included in the study.

The non-eligibility criteria are: a psychiatric disease that compromises understanding of the study objectives and/or informed consent and/or the inability of patients to follow the study design for psychological, social, family, or geographical reasons.

Written informed consent is required before inclusion.

Recruitment

Once eligibility criteria have been checked, patients from French comprehensive cancer care centers or hospitals will be invited to join the study.

Before inclusion, patients should read and understand the study information letter and then should date and sign the informed consent form (ICF) to allow them to join the study.

The coordinating center will be notified of each inclusion before completion of the first QoL questionnaire (inclusion document will be completed and returned to Paul Papin Center, Angers by fax).

Since eligibility criteria will be checked and patients' ICF will be collected, the first QoL questionnaires and the test-retest (3 days after the first completion) will be completed (before randomization) in the following order: QLQ-C15 PAL, MVQOLI, and QUAL-E.

After completion of the retest QoL questionnaire, the eligibility criteria and date of signed informed consent will be collected on a dedicated internet site to allow e-

randomization with a personal log-in and password (Tenalea software). The study coordinator will then be able to randomize patients. The allocated arm will be sent to investigators, to the methodologists, the principal investigator and the coordinating center by email.

Patients will be randomized after the test-retest to limit the number of non-assessable patients for reproducibility.

Randomization

To explore secondary objectives 3 and 4 using a factorial design, QoL questionnaire order, and spontaneous QoL completion will be randomized 1:1:1:1 using a minimization technique stratified according to center, cancer location, sex, and age.

Patients will be randomized in one of the following four arms (Table 1): (1) Arm A: MVQOLI then QLQ-C15 PAL and QUAL-E, evaluation every month; (2) Arm B: QLQ-C15 PAL, MVQOLI and QUAL-E, evaluation every month; (3) Arm C: MVQOLI then QLQ-C15 PAL and QUAL-E, evaluation every month and spontaneous QoL completion; and (4) Arm D: QLQ-C15 PAL, MVQOLI and QUAL-E evaluation every month and spontaneous QoL completion.

The above randomization was chosen to explore methodological aspects to optimize QOL tools in the end-of-life setting.

It will allow us to assess the occurrence of an order effect on QoL level by investigating a halo effect and/or a framing effect. Since every patient should complete three questionnaires (MVQOLI, QUAL-E, and the QLQ-C15 PAL), completion of the first questionnaire could influence responses for the following questionnaires, resulting in different QoL levels. Moreover, this effect could be differential depending on the completion order. Since QUAL-E needs a face to face interview, it will be completed by the patient at the end for each arm.

The second randomization will investigate the added value of spontaneous QoL completion to capture clinically important changes in QoL that could have occurred between two planned QoL assessments.

For each allocated group a specific case report form (CRF) will be produced with the corresponding order of QoL questionnaires to prevent changes in completion order (that is, 'cross-over') after the randomization.

Furthermore, the date and time of completion for each QoL questionnaire will be collected. This will allow us to check the order of completion used by the patients.

Evaluation criteria

End of life QoL questionnaires

Within the framework of this study, three questionnaires will be used: QLQ-C15 PAL, QUAL-E, and MVQOLI.

Table 1 Follow-up for QoL and data collection according to randomized arms

| | Baseline | | Follow-up | |
|--|-----------------|--------------------------------|--|---|
| | D1 ^a | Between D1 and D3 ^b | Before every consultation until death (J30+/-3 days) | If necessary according to randomized allocated arm (notebook) |
| Collected data and order of administration for QoL questionnaires | | | | |
| | Arms | Arms | Arms | Arms |
| Consent | A/B/C/D | | | |
| Questionnaires: QLQ-C15, MVQOLI and QUAL-E | A/B/C/D | A/B/C/D | B and D | |
| Questionnaires: MVQOLI, QLQ-C15 and QUAL-E | | | A and C | |
| Questionnaires: MVQOLI, QLQ-C15 | | | | D and C |
| Performance Status, Performance Palliative Scale | A/B/C/D | A/B/C/D | A, B, C, D | |
| Vital signs, pain (EVA) | A/B/C/D | A/B/C/D | A, B, C, D | |
| Care (Oncology, Psychology, and so on) | A/B/C/D | A/B/C/D | A, B, C, D | |
| Responsiveness question | A/B/C/D | A/B/C/D | | D and C |

^aD1: First day, the day where the first QoL questionnaires will be completed; D3: 3 days after the first day administration

^bCan be done D1 at the end of the day if the first was done early in the day

^cOnly MVQOLI and QUAL-E

The McGill questionnaire was not retained since it assesses the QoL during a short period (quality of life during the 2 days before questionnaire completion).

The EORTC QLQ-C15 PAL reflects patients' QoL during the previous week and investigates two domains (symptoms and physical functioning). An additional item assesses patients' perception of overall QoL. This is a shortened version of the EORTC QLQ-C30, which aims to prevent missing QoL data due to patients' health status. Scores will be calculated using the same algorithm as that used in the QLQ-C30 methodology [22]. Scores will therefore range from 0 (poor QoL) to 100 (best QoL). [23,24].

Taking into account the limited number of dimensions investigated by the EORTC QLQ-C15 PAL, we have selected the QUAL-E and MVQOLI to complement QoL evaluations at the end of life. These two questionnaires dedicated to the end of life have been methodologically validated in their original language, English [25,26].

Twenty-five items and one overall question constitute the QUAL-E questionnaire. Five dimensions can be explored: life completion (particularly through contributions to others), relations with the healthcare system (knowledge and participation of patients in therapeutic decisions), preparation for the end of life, symptom severity (by capturing symptom impact), and affective social support. This questionnaire should be completed

during a face-to-face interview. Every question is scored on a 5-point Likert scale [25,26].

The MVQOLI, developed by Byock *et al.* in 1995 [14,26], includes 15 items in the shortened version and 25 items in the original version. The shortened version was selected since Byock *et al.* previously showed a good correlation ($r = 0.93$) between these two versions, suggesting that the shortened version does not seem to be associated with a loss of information [14]. This tool explores five dimensions: symptoms (experience of the physical discomfort associated with progressive disease), functional activities (perceived ability to perform usual functions and activities), interpersonal (degree of investment in personal relationships and the perceived quality of one's relations with family and friends), wellbeing (contentment or lack of contentment with self), and transcendence (degree of experienced meaning and purpose in life). It helps professionals to identify factors that affect patient QoL at the end of life. The items related to the 'evaluation' range from -2 to +2, those for the 'satisfaction' range from -4 to +4 and those for 'importance' range from 1 to 5. Each dimension of the questionnaire will be calculated using specific items related to 'satisfaction', 'evaluation', and 'importance'.

The score is the sum of the 'evaluation' and 'satisfaction' scores multiplied by the 'importance' score. The total score is obtained by summing each score related to each dimension divided by 10 and then adding 15

points. If the score is negative QoL is poor. The score reflects the impact of each dimension for patients.

Completion of QoL questionnaire

The QoL questionnaires will be completed before randomization and then every month until death in a time driven design fashion.

Using test-retest methodology, the QLQ-C15 PAL, MVQOLI, and QUAL-E questionnaires will be completed 3 days after the first completion at baseline and before randomization [27].

Though a maximum delay of 15 days is usually allowed between completions to check reproducibility, since these patients have a specific end-of-life profile with sometimes a rapid deterioration in general health status, a maximum delay of 3 days was chosen to minimize the 'risk' of changes in health status.

Since the QUAL-E questionnaire should be completed using a direct interview; patients should complete it last to prevent social desirability bias on QLQ-C15 PAL and MVQOLI evaluations [27].

In order to prevent missing QoL data [28], if a patient is unable to complete questionnaires due to poor health status, QLQ-C15 PAL and MVQOLI could be completed with the help of a proxy (from the medical team) who will have to record the patient's answers without interpretation [29]. A specific item will be completed to take this information into account for the longitudinal analysis of QoL.

All patients will complete QoL questionnaires every month until death.

In arms C and D, depending on patients' health status or perceived QoL, patients will be free to complete the QLQ-C15 PAL and MVQOLI questionnaires (spontaneous QoL completion in an event drive design) between two planned evaluations. A patient CRF including QLQ-C15 PAL and MVQOLI questionnaires, the date of completion, the perception of QoL changes using the Jaescke transition question [30]), and a space for free comments will be created. This booklet will be given to the patients after randomization.

The QoL questionnaires will be administered in a homogeneous way by the same person, a nurse specialized in palliative care, a psychologist, or if necessary a clinical research assistant (CRA), throughout the patient follow-up until death.

Completed questionnaires should be returned to one of the CRAs assigned to the study. In order to deal with holidays, a minimum of two full-time CRAs will be required and identified for each participating center (Table 2).

Original CRF and QoL questionnaires will be kept by the Paul Papin Center; while a copy will be kept on site. Postal delivery could be allowed.

Table 2 Center's participation agreement

| Organization | City |
|---|---------------------|
| Cancer care center Paul Papin | Angers, France |
| Cancer care center Léon Bérard | Lyon, France |
| Cancer care center Georges François Leduc | Dijon, France |
| University hospital center Jean Minjoz | Besançon, France |
| Cancer care center Henri Becquerel | Rouen, France |
| Hospital center | Cholet, France |
| Cancer care center Val d'Aurelle-Paul | Montpellier, France |
| Cancer care Institute Bergonié | Bordeaux, France |
| Cancer care center Oscar Lambret | Lille, France |
| Cancer care center François Baclesse | Caen, France |
| Cancer care Institute curie | Paris, France |
| University hospital center | Angers, France |

If a patient does not want to or cannot complete QoL questionnaires, a note will be made on the unfilled questionnaire with a brief explanation. An item to collect reasons for non-completion should be also completed by CRAs.

Other data will be collected: demographic data, medical history, medical follow-up (social, psychological, pain, cancer treatment), clinical status, and Jaeschke transition question to define minimal clinically important difference for patients in this setting [30].

Methodology

Translation of the English questionnaire

First step

The QUAL-E and MVQOLI were translated between May 2010 and July 2010 by the national 'Qualité de vie et cancer' clinical research platform which had selected national experts to perform this initial step. A translation group (eight persons) including methodologists, linguists, psychologists, and practitioners in palliative care was created.

The translation into French and validation of the English-language QUAL-E and MVQOLI questionnaires were not done using backwards translations. Some studies underlined that backwards translation methods could generate a 'word by word' translation instead of fluent, natural, and appropriate language [31].

The selected translation process for linguistic validation included a translation to the target language (French) made by one translator who was a native English speaker. This allowed us to take into account specific intercultural validity problems.

Second step

Before initiating the prospective study, a pre-test will be done in 30 patients to check this translation. Particular attention will be paid to collecting data on patients' understanding of the questions as well as their

acceptability. Patients' suggestions and their feelings regarding the QoL questionnaires will be collected.

Furthermore, clinicians specialized in palliative cancer care will also read and comment the proposed French translation.

This step is crucial to assess the cultural adaptation and the weight of the words in this setting. This step is actually ongoing. Agreements with the investigating center have been drafted (November 2010).

Sample size

Primary endpoint

To study the validity of the questionnaires, the selected primary outcome is reproducibility assessed by intraclass correlation coefficients (ICC).

Taking into account the number of dimensions for each QoL questionnaire as well as the number of scores (continuous variable) for which the ICC will be calculated, using an unilateral alpha type one error of 0.001, a power of 80% and the following hypotheses (N'QueryAdvisor V7):

H0: an ICC < 0.5 is uninteresting

H1: an ICC \geq 0.65 is the minimum required for reproducibility

It will be necessary to include 338 patients.

Taking into account that 10% of patients will be lost to follow-up, it will be necessary to include 372 patients.

Sample size for secondary objectives

The main endpoint to assess the added value of spontaneous QoL completion is the proportion of patients who report at least one Minimal clinically important difference (MCID) using the Jaeschke transition question.

The minimal clinically important difference is defined as an improvement or a deterioration of 5% in the theoretical QoL score range [23].

With a bilateral alpha type one error of 1% (Bonferroni adjustment for multiple comparisons) a power of 90%, and the following hypotheses:

H0: 70% of patients report an MCID before death in arms A and B

H1: 90% of patients report an MCID before death in arms C and D

It will be necessary to have 243 patients with at least two completed QoL questionnaires between two follow-ups representing 65.4% of the 372 patients included for the primary objective.

Statistical analyses

A statistical analysis plan will be written before the database is locked.

The population and clinical characteristics will be described (sex, age, family situation, cancer site).

The rate of QoL completion will be described for each questionnaire at each follow-up. QoL scores will be described at each follow-up.

Continuous variables will be described by means (standard deviation) and median (minimum-maximum). Qualitative variables will be described by frequencies and percentages.

Primary objective analyses

This study will respect the FDA psychometric validation methods [7].

The first objective is to validate translation of QUAL-E and MVQOLI by checking the psychometric properties.

1. Validity [32-34]: Face validity and content validity: The translated questionnaires will be analyzed by patients and experts to check that the items of the questionnaires are in line with to the original version (major domains treated, question ambiguity). This step was conducted by the 'Qualité de vie et cancer' platform experts group during cross-cultural translation of the English questionnaires.

Criterion validity: We will check that the translated tools correlate with reference QoL or clinical criteria by calculating correlation coefficients. QLQ-C15 PAL will be treated as the gold standard for QoL tools. A strong correlation between the measures given by the questionnaires and those given by the QLQ-C15 PAL will constitute proof of criterion validity. We will also use the WHO performance status and the performance palliative scale (PPS). These variables will be also dichotomized to calculate the sensitivity and specificity of QoL tools using ROC curves.

Construct validity: This psychometric property will be checked by calculating establishing convergences and differences with the other variables. Factorial analyses as well as Item Response theory methods will be used.

2. Reliability [32-34]: Effect size and the standardized response mean will be computed between each follow-up and then analyzed according to Cohen's classification.

Sensitivity to change:

Internal consistency: we will estimate the strength of the inter-correlations between items, and validate underlying dimensions. We will calculate Cronbach's alpha as an estimator of this internal consistency for each dimension of the QoL questionnaires (at each time assessment). This estimator must be greater than 0.7 to consider a domain homogeneous, but not too close to 1, which would mean that some questions are redundant.

Reproducibility will be studied by calculating ICC using analysis of variance for repeated measurement. An ICC of 0.65 is the minimum required for reproducibility. A Bland and Altman graph will be also done [35,36].

Secondary objectives

1. To longitudinally assess QoL of cancer patients until death using QLQ-C15 PAL, the French version of QAL-E, and of Missoula Vitas Quality of Life Index (MVQOLI) Statistical analyses will be conducted to investigate longitudinal changes of each QoL dimension: description of missing QoL scores; missing QoL questionnaires and scores will be studied and classified according to Diggle and Rubins' method to determine whether the missing data were random or not: Missing Completely At Random, Missing At Random, Missing Not At Random [30,31,37,38].

Univariate and multivariate Logistic regression will be done to construct a clinical model to predict missing QoL and to investigate the random nature of missing QoL data. The numbers of missing scores will be described according to the patient subgroups and compared using ANOVA and Mixed Anova for repeated measurement.

Longitudinal analyses

QoL will be described at each follow-up and then longitudinally analyzed using a mixed model analysis of variance for repeated measurements to investigate and test a time trend for QoL [39-41]:

These models will have to take into account non-random missing data.

With simple imputation methods for sensitivity analyses:

Mean QoL score imputation: Means will be calculated for the whole population and for specific patient profiles (cancer location, age, sex, and so on) at each follow-up and then will be imputed for patients with missing QoL scores

Extreme QoL score imputation. This method could be used when the missing data are due to a pejorative event such as death or disease progression.

With 'pattern mixture' models [42,43]:

Qualitative variables will be created to describe missing QoL score profiles and to define patterns for these analyses (no missing score, intermittent and drop-out profiles).

Time until definitive QoL score deterioration:

Analyses of time until a definitive QoL score deterioration (TUDD) will be estimated using the Kaplan-Meier method [44].

The TUDD of a score will be defined as the time interval between randomization and the first decrease

in the MCID score ≥ 5 points compared to the QoL score at inclusion with no further improvement in QoL score ≥ 5 points or in the case of patient who dropped out after a ≥ 5 -point decrease, resulting in missing data.

Patients will be censored at the last QoL follow-up when no ≥ 5 -point deterioration in the QoL score from baseline will be observed or for patients with a ≥ 5 -point deterioration, but with a subsequent ≥ 5 -point improvement as compared to baseline QoL score.

Patients with no available QoL scores will be included in the TUDD analysis, but censored immediately.

2. To assess the impact of therapeutic strategies on QoL at the end of life Since treatments and care strategies will be longitudinally collected, for exploratory purposes only, we will compare longitudinal QoL according to these strategies using mixed model analysis of variance and Log Rank tests and Cox models for the time to definitive QoL deterioration analyses.

QoL will be described at each follow-up and compared at the inclusion (using Wilcoxon rank test) and then longitudinally analyzed using mixed model analyses of variance for repeated measurement [39-41] to test for the following: a therapeutic strategy effect whatever the follow-up; time effect whatever the therapeutic strategy; interactions between therapeutic strategy and follow-up; and effects of other clinical factors. The best model will be chosen according to the smaller Akaike's information criterion (AIC).

As for the TUDD approach, it will be compared with Log-Rank tests. Univariate and multivariate Cox analyses will be done to compute hazard ratios with 95% CI.

3. To assess the added value of spontaneous QoL completion to detect a clinically significant change in this setting

The proportion of patients who report at least one MCID during follow-up using the Jaeschke transition question will be compared according to the group allocated by randomization using univariate and multivariate logistic regressions.

We will also compute effect size (ES) and standardized response mean (SRM) to explore sensitivity to change according to spontaneous completion of a QoL questionnaire or not. We aim to demonstrate that with spontaneous completion of QoL questionnaires, ES and SRM will be improved.

For the sensitivity analysis, time to definitive QoL deterioration will also be estimated including this spontaneous completion of QoL questionnaires.

Analyses will be performed on an intent-to-treat principle.

4. To assess the effect of questionnaire order on QoL levels Longitudinal QoL analyses will be done as described above QoL will be described at each follow-up and compared at inclusion and then longitudinally analyzed using the mixed model analysis of variance for repeated measurements [39-41]. For the TUDD approach, it will be compared with Log-Rank tests. Univariate and multivariate Cox analyses will be done to compute hazard ratios with 95% CI.

Analyses will be performed on an intent-to-treat principle.

5. To define a period of 'end of life' QoL dimensions that strongly correlate with a patient's health status (physical dimensions, fatigue, pain) should decrease at the end of life, whereas dimensions (psychological, spirituality) more related to the end of life could remain stable and/or could slowly improve. These patterns in longitudinal QoL changes will be captured using mixed model analysis of variance for repeated measurement, and time until definitive QoL score deterioration.

Data management

Data will be collected on CRF. The principal investigator in each center will be responsible for his or her data. Then data will be computerized and validated with Capture System software (Clinsight, Cenon, France) according to the specifications defined for this study.

Discussion

The aim of this validation study will be to allow the assessment of QoL at the end of life in order to improve care for cancer patients. At this stage of the disease, patients require the support of clinicians and other caregivers for discussion, for psychological support and exchange in order to improve satisfaction and wellbeing. This support could help patients to cope with the end of life. Life completion and preparation for death are essential for patients' wellbeing and QoL at the end of life [45]. In this context, an external intervention could help to improve QoL dimensions, especially dimensions related to function, emotional status, anxiety, depression, and preparation for the end of life [46]. Moreover QoL questionnaires could be used as a communication tool to facilitate discussion about difficult subjects that the patient and/or the clinician would not have approached spontaneously [47]. Furthermore, QoL evaluations at the end of life and related discussions could improve the use of therapies and could contribute to appropriate care strategies [1,48].

In this context, the absence of validated tools to assess QoL in French cancer patients at the end of life must be resolved. This is one of the major preliminary step to evaluate QoL in these patients. If our study fails to confirm the psychometric validity of these translation tools, we may have to investigate the possibility of creating a specific QoL tool for French cancer patients at the end of life.

In this case the creation of a new QoL questionnaire for French cancer patients at the end of life will be supported by the 'Qualité de vie et cancer' clinical research platform. This new tool will be developed in agreement with reference methodology.

We think that these specific questionnaires could be useful for the evaluation of therapeutic approaches in future clinical trials or for everyday use in palliative care units. The ultimate goal should be to improve QoL of these patients who are trying to cope with end-of-life concerns. The perceptions, expectations, and experience of patients as well as physicians collected during this study could serve to improve the use of these QoL tools.

Trial status

Between December 15, 2010 and April 5, 2011 30 patients have been included in five centers to check their understanding of the questions as well as their acceptability. Qualitative analyses of these pre-test data confirmed that questionnaires and translations were acceptable and that the study is feasible. Rewording of some items was the only adjustment needed with respect to understanding of the translation.

At the time of submission of the manuscript, the longitudinal prospective study to cross-culturally adapt the English questionnaires QUAL-E and Missoula Vita Quality of Life Index (MVQOLI), and to validate their psychometric properties in the end-of-life setting is ongoing. Nine centers were open and active and 10 patients out of the goal of 372 have been included since November 8, 2011.

Abbreviations

EoL: End of life; QoL: Quality of life; ICF: Informed Consent form; CRF: Case report form; CRA: Clinical research assistant; ICC: Intraclass correlation coefficients; MCID: Minimal clinically important difference; PPS: Performance palliative scale; ANOVA: Analysis of variance; TUDD: Time until a definitive QoL score deterioration.

Acknowledgements

We thank P Bastable for carefully reviewing the English of the paper. We would like to thank Dr I Byock and K Steinhauser who allowed us to translate and validate their quality of life scale. We also thank Dr R Aubry, L Copel, and MH Amar, who made substantial contributions to the study design, and S Pamalland, JL Chapuy, S Montel and A Verdier for the French translation of the MVQOLI and QUAL-E questionnaires, and J Delaye and M Balavoine.

This study was supported by the 'Qualité de vie et cancer' clinical research platform.

The project grant from Institut National du Cancer (INCa), PHRC 2011.

Author details

¹Centre d'Evaluation Clinique en Oncologie, Centre Paul Papin, Angers, France. ²Unité de biostatistiques, Centre Jean-Périn, Clermont-Ferrand, France. ³Laboratoire de biostatistiques, CHU Jean Minjot, Besançon, France. ⁴Unité de soins palliatifs et de soins de support Centre Paul Papin Angers, Angers, France. ⁵Unité de biostatistiques et d'épidémiologie, EA 4184, Centre Georges François Lederc, Dijon, France. ⁶Plateforme de recherche clinique Qualité de vie et cancer, Dijon, France.

Authors' contributions

Conception and design: A-LP, FK, MM, and FB; manuscript writing: A-LP and FB; manuscript reviewing: FK, MM, VB, JMC, and Bd'A. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 7 November 2011 Accepted: 20 April 2012

Published: 20 April 2012

References

- Wright AA, Zhang B, Ray A, Mack JW, Trice E, Balboni T, Mitchell SL, Jackson VA, Block SD, Madejowski PK, Prigerson HG: Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *J Am Med Assoc* 2008, **300**:1665-1673.
- Patrick LD, Curtis JR, Engelberg RA, Nielsen E, McCown E: Measuring and improving the quality of dying and death. *Ann Intern Med* 2003, **139**:410-415.
- Lamont EB: A demographic and prognostic approach to defining the end of life. *J Palliat Med* 2005, **8**(Suppl 1):S12-S21.
- Emery MP, Perrier LL, Acquadio C: Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions. *Health Qual Life Outcomes* 2005, **3**:12.
- Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tieman E, O'Leary N, LeGrand SB, Lagman RL, Russell KM: Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J Clin Oncol* 2006, **24**:1459-1473.
- Jordhoy MS, Ringdal G, Helbostad JL, Oldervoll Jon Håvard L, Kaasa S: Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care. *Palliat Med* 2007, **21**:673-682.
- Beitz J, Grecco C, Justice R: Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996, **20**: 7-9.
- Bonnefais F: Health related quality of life and endpoints in oncology. *Cancer Radiother* 2010, **14**:515-518.
- Huskinson EG: Measurement of pain. *Lancet* 1974, **2**:1127-1131.
- Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, **67**:361-370.
- Santana MJ, Au HJ, Dhama-Wardene M, Hewitt JD, Dupere D, Hanson J, Ghosh S, Feeny D: Health-related quality of life measures in routine clinical care: can FACT-fatigue help to assess the management of fatigue in cancer patients? *Int J Technol Assess Health Care* 2009, **25**:90-96.
- Aspinal F, Hughes R, Dunckley M, Addington-Hall J: What is important to measure in the last months and weeks of life? A modified nominal group study. *Int J Nurs Stud* 2006, **43**:393-403.
- Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky JA: Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *J Am Med Assoc* 2000, **284**:2476-2482.
- Byock I, Meirman M: Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS quality of life index. *J Palliat Med* 1998, **12**:231-244.
- Teno JM, Byock I, Field MJ: Research agenda for developing measures to examine quality of care and quality of life of patients diagnosed with life-limiting illness. *J Pain Symptom Manage* 1999, **17**:2.
- Stewart AL, Teno J, Patrick DL, Lynn J: The concept of quality of life of dying persons in the context of health care. *J Pain Symptom Manage* 1999, **17**:2.
- Zhang B, Wright AA, Huskamp HA, Nilsson ME, Maciejewski ML, Earle CC, Block SD, Madejowski PK, Prigerson HG: Health care costs in the last week of life: associations with end-of-life conversations. *Arch Intern Med* 2009, **169**:480-488.
- Steinhauser KE, Bosworth HB, Clipp EC, McNeilly M, Christakis NA, Parker J, Tulsky JA: Initial assessment of a new instrument to measure quality of life at the end of life. *J Palliat Med* 2002, **56**.
- Melzack R: The McGill pain questionnaire: from description to measurement. *Anesthesiology* 2005, **103**:199-202.
- Dworkin RH, Turk DC, Reivicki DA, Harding G, Coyne KS, Oeirc-Sandner S, Bhagwat D, Evertson D, Burke LB, Cowan P, Farrar JT, Hertz S, Max MB, Rappaport BA, Melzack R: Development and initial validation of an expanded and revised version of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain* 2009, **144**:35-42.
- Higginson IJ, McCarthy M: Validity of the support team assessment schedule: do staff's ratings reflect those made by patients or their families? *Palliat Med* 1993, **7**:219-228.
- Groenewold M, Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI, Blazeby JM, Bottomley A, Fayers PM, De Graeff A, Hammerlid E, Kaasa S, Sprangers MAG, JB Bjorner for the EORTC Quality of Life Group: The development of the EORTC QLQ-CI 5-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006, **42**:55-64.
- Osoba D, Rodriguez G, Myles J, Zee B, Pater J: Interpreting the significance of changes in health-related quality of life scores. *J Clin Oncol* 1998, **16**:139-144.
- Fayers PM, Aaronson N, Bjorner J, Groenewold M, Curran D, Bottomley A: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3 edition. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
- Steinhauser KE, Bosworth HB, Clipp EC, McNeilly M, Christakis NA, Parker J, Tulsky JA: Measuring quality of life at the end of life: validation of the QAL-E. *Palliat Support Care* 2004, **23**:14.
- Schwartz CE, Meirman MP, Reed G, Byock I: Evaluation of the Missoula-VITAS quality of life index - revised: research tool or clinical tool? *J Palliat Med* 2005, **8**:121-135.
- Steiner DL, Norman GR: *Health Measurement Scales. A practical guide to their development and use* Oxford: Oxford University Press; 1989.
- Bernhard J, Cella DF, Coates AS, Fallowfield L, Ganz PA, Moinpour CM, Osoba D, Simes J, Hurny C: Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges. *Stat Med* 1998, **17**:517-532.
- Addington-Hall J, Kira L: Measuring quality of life. Who should measure quality of life? *BMJ* 2001, **322**:1417-1420.
- Jeschke R, Singer J, Guyatt GH: Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989, **10**:407-415.
- Swaine-Verdier A, Doward LC, Hagel P, Thorsen H, McKenna S: Adapting Quality of Life Instruments. *Value in Health* 2004, **7**(Suppl 1):S27-S30.
- Reneman MF, Dijkstra A, Geertzen JH, Dijkstra PU: Psychometric properties of chronic pain acceptance questionnaires: a systematic review. *Eur J Pain* 2010, **14**:557-565.
- Reidunsdatter RJ, Lund JA, Fransson P, Widmark A, Fossa SD, Kaasa S: Validation of the intestinal part of the prostate cancer questionnaire "QUPW94": psychometric properties, responsiveness, and content validity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, **77**:793-804.
- Ornetti P, Paratte S, Gossec L, Tavenier C, Argençon JN, Roos EM, Guillemin F, Mallefet F: Cross-cultural adaptation and validation of the French version of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) in knee osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartil* 2008, **16**(4):423-428, Epub 2007 Oct 1.
- Altman DG, Bland JM: Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 1983, **32**:307-317.
- Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, **1**:307-310.
- Rubin DB: Inference and missing data. *Biometrika* 1976, **63**:581-592.
- Diggle P, Kenward MG: Informative drop-out in longitudinal data analysis. *Applied Statistics* 1994, **43**:49-93.
- Gnan A, Laird NM, Sator P: Tutorial in biostatistics. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med* 1997, **16**:2349-2380.
- Dabakuyo TS, Frasse J, Caseret S, Gouy S, Padeano MM, Loustaud C, Guenier J, Sauzedde JM, Smail M, Comblat JP, Chevillotte P, Rosburger C, Boulet S, Arveux P, Bonnefais F: A multicenter cohort study to compare

- quality of life in breast cancer patients according to sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. *Ann Oncol* 2009, **20**:1352-1361.
41. Bonnetain F, Bouche O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roulet B, Seitz JF, Paillet B, Arveux P, Milan C, Bedenne L: A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2006, **17**:827-834.
 42. Post WJ, Buijs C, Stok RP, de Vries EGE, Le Cessie S: The analysis of longitudinal quality of life measures with informative drop-out: a pattern mixture approach. *Qual Life Res* 2010, **19**:137-148.
 43. Parker D, McCoy S, Moynihan C: Pattern mixture models for longitudinal quality of life studies in advanced stage disease. *Stat Med* 2003, **22**:795-809.
 44. Bonnetain F, Dahan L, Maillard L, Ychou M, Mitry E, Hammel P, Legoux JL, Rougier P, Bedenne L, Seitz JF: Time to definitive quality of life score deterioration as a means of longitudinal analysis for treatment trials in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2010, **46**:2753-2762.
 45. Steinhauser KE, Vols CI, Clipp EC, Bosworth HB, Christakis NA, Tulsky JA: "Are you in peace?" One item to probe spiritual concerns at the end of life. *Arch Intern Med* 2006, **166**:101-105.
 46. Steinhauser KE, Alexander CA, Byock IR, George LK, Olsen MK, Tulsky JA: Do preparation and life completion discussions improve and quality of life in seriously ill patients? Pilot randomized control trial. *J Palliat Med* 2008, **11**:1234-1240.
 47. Bredart A, Dolbeault S: Evaluation de la qualité de vie en oncologie: 1- définitions et objectifs. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie* 2005, **4**:7-12.
 48. Pantilat ZS: Communicating with seriously ill patients: better words to say. *JAMA* 2009, **301**:1279-1281.

doi:10.1186/1745-6215-13-39

Cite this article as: Poirier et al.: Health-related quality of life in cancer patients at the end of life, translation, validation, and longitudinal analysis of specific tools: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012 **13**:39.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Publication n°3 : Report on the first stages in the translation of measures of Health-Related Quality Of Life at the end of life

Contexte et présentation

L'étude CEOLE se propose d'adapter culturellement deux questionnaires anglo-saxons, puis de valider et d'évaluer leur adaptation française dans un contexte de fin de vie chez des patients atteints d'un cancer. Il nous a semblé important de mettre en avant les résultats de l'étape de l'adaptation culturelle puisque, de cette étape fondamentale, dépend la validation psychométrique des instruments de mesures.

Cette publication, intitulée *Report on the first stages in the translation of measures of Health-Related Quality Of Life at the end of life* et soumise à la revue « BMC palliative care » en mars 2014, présente les différentes étapes qui ont été nécessaires à la réalisation de l'adaptation culturelle, ainsi que les résultats obtenus.

**Report on the first stages in the translation of measures of Health-Related Quality Of
Life at the end of life**

AL. Poirier^{1,2}, F. Kwiatkowski^{3,4}, JM. Commer⁵, A. Swaine-Verdier⁶, S. Montel⁷, JP.
Charpy⁸, F. Maucourt⁵, E. Le Pape⁹, N. Baize⁹, S. Villet¹⁰, V. Gamblin¹⁰, L. Favier¹¹, V.
Berger¹, M. Mercier^{4, 12}, F. Bonnetain^{2,4}

1. Unité de biométrie, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Paul Papin, Angers, France
2. Unité de méthodologie et qualité de vie en cancérologie, EA 3181. CHRU Besançon, France
3. Unité de biostatistiques, Centre Jean-Perrin, Clermont Ferrand, France
4. Plateforme nationale Qualité de vie et Cancer, Dijon, France
5. Unité de soins palliatifs et de soins de support Centre Paul Papin Angers, France
6. Traductrice indépendante, Mazerat-Aurouze, France
7. EA 4360 Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation. Approches épidémiologiques et psychologiques. Equipe mesure et maladies chroniques, Universités de Lorraine, Paris Descartes, France
8. EA 4182, Université de Bourgogne, Dijon, France
9. Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France
10. Centre Oscar Lambret, Lille, France
11. Service d'Oncologie médicale, Centre Georges François Leclerc Dijon, France
12. EA 3181, Université de Franche-Comté, Besançon, France

Corresponding author:

Anne-Lise Poirier

Unité de Biométrie,

Institut de cancérologie de l'Ouest, Paul Papin

2, rue Moll 49933 Angers cedex 9

Email addresses:

AL. Poirier: anne-lise.poirier@ico.unicancer.fr

F. Kwiatkowski: Fabrice.KWIATKOWSKI@cjp.fr

JM. Commer: jean-marie.commer@ico.unicancer.fr

A. Swaine-Verdier : angela.verdier@wanadoo.fr

S.Montel : sebastien.montel02@univ-paris8.fr

JP. Charpy : jean-pierre.charpy@u-bourgogne.fr

F. Maucourt : frederic.maucourt@ico.unicancer.fr
E. Le Pape : EmLepape@chu-angers.fr
N. Baize : NaBaize@chu-angers.fr
S. Villet : s-villet@o-lambret.fr
V. Gamblin : v-gamblin@o-lambret.fr
L. Favier : Lfavier@cgfl.fr
V. Berger : virginie.berger@ico.unicancer.fr
M. Mercier : mariette.mercier@univ-fcomte.fr
F. Bonnetain : franck.bonnetain@univ-fcomte.fr

Abstract

Objectives: To translate and adapt the English version of QUAL-E (Quality of Life at the End of Life Measure) and MVQOLI (Missoula Vitas Quality Of Life Index) into French, taking into account cultural differences.

Methods: The selected translation process for linguistic validation included independent translations to the target language (French) performed by translators who were either native English speakers or French native speakers. Then, the translations were confronted to obtain a reconciled version as close as possible to the original text. This involved taking into account specific intercultural validity problems. To evaluate these translations, 30 patients tested and commented on the French adaptations of the quality-of-life (QoL) questionnaires.

Results: Some modifications were made following patients' comments. The QUAL-E and MVQOLI translations were then finalized by the translation team.

The prospective study (randomized multicentre cohort study) was then initiated. The validation of psychometric properties in the end-of-life setting is planned. Almost all questions and response options were well understood and accepted, no cultural barrier to the use of the questionnaires in palliative care was detected.

Trial registration: ISRCTN01545921

Keywords : End of life, Cancer, Quality of life, translation, QUAL-E, MVQOLI

BACKGROUND

In 1993, the WHO (World Health Organisation) placed health in a wider context. Health is not only related to disease or disability, but also to physical, mental and social well-being [1]. As a result, clinicians should not work on the disease alone but should also consider patient multidimensionality. Health-related quality-of-life evaluation has emerged as an endpoint and tool to assess this multidimensional definition of health. It should at least include each of the following dimensions: physical, social, psychological and symptomatic.

Currently, clinical cancer research requires ever larger sample sizes in trials because expected overall survival improvements for reference treatments are narrowing. Equivalence or non-inferiority trials to control for toxicity and to assess deescalating doses are increasingly required. This is why taking into account another patient-centered outcome rather than tumor-centered endpoints seems a good alternative [2]. Health-related quality-of-life (HRQL) has become the second endpoint in clinical research in cancer to demonstrate clinical benefits of new treatments for patients. [3].

It can be also considered as a primary endpoint in cancer clinical trials. This is especially true in a palliative setting when no benefits in terms of overall survival can be expected [4]. Indeed, if symptom management is sought, HRQL, particularly in palliative care, is important for both patients and clinicians to validate the clinical benefits of therapeutic strategies. It can help to address several important issues: should chemotherapy be administered through terminal disease? Does looking for a few additional months of life justify toxicities experienced by the patient? What kind of supportive care should be proposed to improve patient QoL until death? [5-7]

Thus, during the end-of-life phase, improving or conserving well-being and patient QoL should remain a major concern and maybe the ultimate goal. Given the profoundly personal concerns involved, patient perceptions of the end of life, as well as their QoL, are difficult to assess. Clinicians, nurses and paramedical staff are required to provide individualized care adapted to the end of life in order to improve patient QoL and well-being [8,9]. To enable evaluation of therapeutic strategy in this setting, it is crucial to use appropriate specific instruments to evaluate patient needs and feelings in this terminal phase of life. In a research context, a specific QoL questionnaire can be used to compare results between studies or between treatments in a study. Some studies have found that additional specific items may be required to take into account the specific QoL concerns of the end of life [10-14]. Currently, few questionnaires specifically adapted to the palliative cancer population are available in French. We can cite the QLQ-C15-PAL [15] developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the McGill Quality Of Life

by Cohen et al. [16], while in English language there are a lot of interesting questionnaires specifically adapted to our population [17-19]. After a literature review, we identified two questionnaires that take into account the specific QoL concerns of the end of life: the Missoulas-Vitas Quality Of Life Index (MVQOLI) and the QUAL-E (Quality of Life at the End of Life Measure). At this time neither of the two tools have been developed or culturally adapted in French. It therefore seemed relevant to perform a cultural adaptation of these English language QoL questionnaires to enable clinical trials in an end-of-life setting with a patient-oriented primary endpoint.

For this purpose, we launched the cohort study CEOLE to perform a cross-cultural validation of the MVQOLI and QUAL-E questionnaires for advanced cancer patients in a palliative setting. This study aims to enable us to validate these two questionnaires in two steps, culturally and psychometrically.

We report here the first step of the study: the translation of QUAL-E and MVQOLI QoL questionnaires and the assessment of their cultural relevance and acceptability.

MATERIAL AND METHODS

Design

The French adaptation of the two questionnaires (MVQOLI and QUAL-E) comprises two steps. The first step is the cultural adaptation, and the second is the psychometric validation.

The Protocol of the study has been extensively described elsewhere [20]

This paper describes the first step: the cultural adaptation of the two questionnaires: MVQOLI and QUAL-E in a French-language version.

Population

To be eligible, patients were to present with advanced cancer (whatever the cancer location) and be treated or not with palliative intent only (chemotherapy, analgesic radiotherapy, surgery without curative intent). They were to have an ECOG or a WHO performance status ≥ 2 , a life expectancy ≥ 1 month and be older than 18 years.

Patients were to be informed about the palliative stage of the disease and were to have been followed for at least one month by a palliative caregiver to be included in the study.

The non-eligibility criteria were: a psychiatric disease compromising understanding of the study objectives and/or informed consent, and/or the ability of patients to meet the study requirements for psychological, social, family or geographical reasons.

Written informed consent was required before inclusion.

Ten hospitals were contacted to participate in the first step of the study. They were selected on the basis of the qualification of the medical team in palliative care. Five of these hospitals account for the totality of the sample (Integrated Center for Oncology Paul Papin - Angers, Cancer Care Center Georges François Leclerc - Dijon, Cancer Care Center Oscar Lambret - Lille, Angers University Hospital Center and Cholet Hospital Center).

Protection of Human subjects

This project was reviewed by a national committee of patients consulted in July 2009 and the project obtained the approval of the local ethics committee (CPP Ouest II Angers) in April, 2010.

In 2011, the Project was funded by a grant (PHRC: Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011) from the French national cancer institute (INCa :Institut National du Cancer).

Assessment tools

Missoula Vitas Quality Of Life Index (MVQOLI)

The Missoula-Vitas Quality Of Life Index developed by Byock and Merriman was specifically designed for the evaluation of the end of life [12]. This QoL tool provides an exhaustive

assessment of major dimensions in that setting. The longer version includes 25 items, and the shortened version includes only 15 items. Both investigate 5 dimensions: Symptoms, Function, Interpersonal Relationships, Well-being and Transcendence [12]

Every dimension is composed of three response modes: Assessment, Satisfaction and Importance. Assessment has a score from -2 to +2, Satisfaction a score from -4 to +4 and Importance from 1 to 5. A scoring algorithm is applied to obtain a QoL score for each dimension and for global quality-of-life [12, 21].

The possible scoring range is -30 to 30 for each of the five sub-scores (Symptoms, Function, Interpersonal Relationships, Well-being and Transcendence), 0 to 30 for Total score and 1 to 5 for Global score. When the sub-score is negative, quality-of-life is reduced while a positive sub-score implies an increasing quality of life.

The MVQOLI can be completed by the patient himself (self-administered questionnaire) or with the help of a clinician, nurse or paramedical staff (interview) if required by the patient. A user guide was created to administer the questionnaire.

The shortened version was used in the study.

Quality of Life at the End of Life measure (QUAL-E)

The Quality of Life at the End of Life measure was developed by Steinhauser and colleagues. It was developed for various advanced illness trajectories, including cancer. According to the authors, the QUAL-E can be proposed to patients who may or may not define their health status as terminal disease. The first version of QUAL-E contained 31 items and investigated 5 domains: Life completion, Relations with the health care system, Preparation for end of life, Symptom severity and Affective social support and one question on the overall quality of life [22].

After validation of the psychometric properties, the final model includes 21 items (20 individual items and one overall quality of life question (Q31)) and explores four domains: Life Completion (Q23, Q24, Q25, Q26, Q27, Q28, Q14), Healthcare (Q7, Q8, Q9, Q10, Q11), Symptoms (Q1, Q2, Q3, Q4) and Preparation (Q17, Q18, Q19, Q21) [23].

Each question is answered on a five-point Likert scale. The QUAL-E is completed with a clinician's help (interview).

As the list of the 21 items was not available in Steinhauser's publications, the long version was used in this part of the study. Since then, the QUAL-E authors have sent us the QUAL-E in its 21-item version and the scoring guidelines.

This scoring algorithm is provided to obtain a score for each dimension. Ranges possible for sub-scores are 4 to 20 for Symptom Impact, 5 to 25 for Relationship with Healthcare System, 4 to 20 for Preparation, 7 to 35 for Life Completion. The Symptom impact and Preparation

sub-scales are reverse-scored. The analysis of the global score with the sub-scales as a total score has not yet been developed [23].

Translation process (Phase I according EORTC)

The Food and Drug Administration (FDA) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) have recommended forward-backward translation to adapt a HRQL questionnaire into another language. Forward-backward translation procedures can be divided into 4 steps : (1) a translation (Text 1) into the target language (French) is made by one translator who is a native English speaker; (2) a translation of text 1 into the source language (English) is made by a translator who is a native French speaker (Text 2); (3) confrontation of the two translations and debriefing; (4) final translation reconciliation. [24, 25].

However, no study has demonstrated the superiority of this method [24]. The use of the forward-backward translation method is based on a consensus. Some studies have underlined that the backward translation method could generate a "word for word" translation instead of fluent, natural and appropriate language [27].

Another methodology to translate and adapt a questionnaire into another language exists. It is the « Dual Panel Approach » (DPA) [27]. This alternative method showed advantages in terms of preference by a target population, and complied with the psychometrics properties [28]. The translation of the two HRQL questionnaires (MVQOLI and QUAL-E) proposed in this trial is based on the DPA method including 3 stages: Translation, patient testing, and finalization of translation (Figure 1).

Stage 1: Translation

An expert group was created to translate the questionnaires from English into French. The group included varied profession (linguists, psychologists, methodologists). Some of them were English native speakers, others French native speakers. The concept and methodological requirements were presented by the "Qualité de vie et cancer" clinical research platform in a workshop.

Each of the 6 experts (Angela Swain-Verdier, Jean-Pierre Charpy, Fabrice Kwiatkowski, Sébastien Montel, Mariette Mercier and Franck Bonnetain) worked independently on the translation before face-to-face meeting and/or teleconference. In the course of a working meeting, the experts discussed the weight and meaning of the words. At the end, they agreed on a translation.

Stage 2: Patient testing

Thirty patients, representative of the target population, tested the two questionnaires. It was considered that beyond thirty patients in number, there was no new information, and empirical saturation occurred (see statistical analysis).

To assess the face validity and content validity of the questionnaire, one-to-one interview is recommended. In the course of the interview, patients indicated when they had not understood every part of the questionnaires, identified disturbing words or response options and highlighted subjects that were not relevant to their disease.

Stage 3: Finalization of the translation

The expert group met again once all data from patient tests had been collected and analyzed. Patients' comments were used to modify the final translation as required.

The final translation was agreed on under the supervision of the national "Qualité de vie et cancer" clinical research platform. This version will be retained for the psychometric validation.

Data collection

Questionnaires were completed only once after reading the information letter and signing the informed consent. All questionnaires were in paper version. A member of the medical team administered the two QoL questionnaires to the patient. Our methodology for QoL questionnaire administration complied with the users' guide of the two questionnaires [12, 23]. Indeed, for QUAL-E, it was necessarily a member of the medical team who interviewed and recorded the patient's responses. Ideally, for MVQOLI it was the patient himself who completed the questionnaire, but the clinician could also administer the MVQOLI as an interview and record the patient's responses.

Data collected included: demographic data, education level, and completion times. Patient opinions were collected via an evaluation questionnaire: this included questionnaire length, complexity of questions, disconcerting questions, relationship between topics and their health situation, personal interest, their general comments. Patients' comments also highlighted other subjects they would like to see in future questionnaires.

The Quality of Life questionnaires were completed only once at this stage of the study.

Questionnaire completion or response times were recorded by a member of the medical team (Start time – End time). Other collected data included: clinical characteristics, demographic data and education level.

Statistical analysis

The aim was to evaluate the translations in the targeted population: the consensus recommends a sample size between 10 and 40 individuals [25-28]. It was estimated that with a sample size of 30 patients, empirical saturation is reached and no new information

emerges. Therefore, we retained the minimum requirement of 30 patients to test the translations (reconciled versions) of the two questionnaires.

The primary aim was a descriptive approach. All data collected were described. Continuous variables were presented by means (standard deviation) or median [range]. Qualitative variables were described by frequencies and percentages.

Ranges of dimensional subscores and total scores were calculated according to manual scoring methods recommended by the Missoulas-Vitas team for MVQOLI and Steinhäuser team for QUAL-E. Each score was presented and described using median, range and mean (SD) and percentage of patients with a low score (negative score).

Missing data were presented using frequencies and percentages.

Statistical analysis was conducted with the SAS v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

RESULTS

Patient characteristics

Between December 15, 2010 and April 5, 2011 30 patients were included in five centers and completed the two questionnaires.

The analysis was conducted on data from the 30 patients. Demographic and medical history data are shown in Table 1.

The patients who completed the questionnaires represented a wide range of ages [53-87] median 69 years. There was a slight predominance of males (56.7%). The principal cancer locations were lung (26.7%), breast (20.0%) and prostate (10.0%). Eleven patients (36.7%) had no supportive care and 5 (16.7%) had psychological help only.

MVQOLI results

There were no missing answers to the MVQOLI questionnaire.

The median time to complete the questionnaire was estimated at 10 minutes [5; 40]. Only 5 patients (16.6%) found the questionnaire too long.

26.7% of patients reported needing help to complete the MVQOLI.

Six questions were indicated as complicated (Q1, Q6, Q11, Q13, Q14, Q15) and 5 as disturbing (Q7, Q10, Q11, Q12, Q15) by some patients. Two questions were reported to be both complicated and disturbing. We can note that all questions in the Well-being domain were presented as disturbing at least once. Overall perceptions by the patients are shown in Table 2.

The range for the Symptoms domain was [-20 - 24] and there were 4 patients with a negative sub-score (13.3%).

For the two domains Function and Transcendence, more than 20% of the patients had negative sub-scores and minimum scores were respectively -25 and -12. For the Interpersonal and Well-Being domains, respectively 36.7% and 33.3% of the patients reported reduced quality of life. For the Well-being domain the minimum score was reached (-30) (Table 3)

Some patients also proposed new topics, such as causes of the disease linked to their background or lifestyle, health care relationships and death.

QUAL-E results

The median time to complete the questionnaire was estimated at 20 minutes [10-40]. Eight patients (66.6%) found the questionnaire too long.

43.3% of the patients reported needing help to complete the QUAL-E.

All patients completed the questionnaires (n=30) and there were few missing items (3/21x30=0.4%).

Eight patients (26.7%) found some items complicated, and 7 (23.3%) found some items disturbing.

Only 5 questions in the final version (version with 21 items) were indicated as complicated (Q7, Q11, Q26, Q27, Q28) and 5 as disturbing (Q10, Q17, Q18, Q19, Q21) by the patient (Table 2).

More than 50% of the population reported positive feelings in two domains: Relationship with Healthcare System and Life Completion.

The median sub-score for the Symptoms and Preparation domains were respectively 15 [5 - 20] and 20.5 [10 - 33]. A high sub-score in the Symptoms domain demonstrates poor health status (pain, discomfort, fatigue...) and a high sub-score on the Preparation domain indicates worries (future, financial, dependence).

The median global score was 3 [2 - 5] (Table 4).

As for the MVQOLI, some patients proposed new topics such as the potential causes of the disease, health care relationships and death.

Translation results

Patients' comments and results were used to modify the initial translation. In the course of a working meeting, the experts discussed the weight and meaning of the words.

For the MVQOLI, during the expert debriefing only 2 questions were changed: Question Q6, belonging to the Function dimension and the Importance category, and Q15 in the Transcendent dimension and the Importance category.

The words chosen in the first translation of Q6 implied a notion of a constant limitation of the patient's activity, thus a negative approach. The new version implies a dependence that is occasional and not constant.

In Q15 ("It is important to me to feel that my life has meaning"), the verb tense was switched from present subjunctive to present and the wording was simplified slightly. The present of the subjunctive underlined the hypothetical nature of the question, while the present focuses on the actual state. In the item: "It is important to me to feel that my life has meaning" the use of the present is important.

For QUAL-E, 6 items were modified: Q5, Q15, Q20, Q22, Q26 and Q30, but there were some questions from the long version of QUAL-E (31 items) that do not appear in the final version with 21 items. The others items reported to be disturbing (Q7, Q11, Q26, Q27, Q28) or complicated (Q10, Q17, Q18, Q19, Q21) appearing in the 21-item version, were not changed because only 1 patient had difficulties with each of these items, and during the review the items seemed faithful to the original English version and difficult to change in French.

The final translation was agreed on by the QoL platform.

DISCUSSION

In France, research on palliative care has been slow to develop [29]. An indication of this is that the number of health-related quality-of-life questionnaires available for French palliative practice is small [30]. For this reason, it is important to develop adapted tools.

From the outset, it seemed better to adapt an existing tool created by an expert team to the French environment, because developing a totally new instrument would require much more work and time. Moreover it would allow comparison of study results between countries. Therefore, it was not thought desirable to create a new instrument, since tools adapted to the palliative population existed. Besides, in a clinical research context it is important to compare treatments and populations using standardized tools.

We therefore decided to translate and evaluate existing foreign end-of-life HRQL questionnaires. It will later be possible, if required, to create a new questionnaire.

After a literature review, only the questionnaire developed by the EORTC (QLQ-C15-PAL) appeared as specifically adapted to the cancer population in palliative situation.

The QLQ-C15-PAL is a short questionnaire; there are 15 questions. Questions are focused on both autonomy and symptoms experienced by the patient (diarrhoea, pain, trouble sleeping, depression, loss of appetite...) [15]. This QoL questionnaire is a reduction of the EORTC QLQ-C30 [31]. To adapt this questionnaire to a palliative population, the EORTC retained only the autonomy and symptoms items. This new questionnaire enables the

amount of missing data to be limited because questions inappropriate for the palliative population were dropped.

Each question has response options on a five-point Likert scale. However, specific domains related to the end of life are not explored, such as Quality of care, Preparation for death, Spirituality or Transcendence [10-14, 22].

Another questionnaire specifically adapted to the palliative population and adapted into French caught our attention; it was the MQOL (McGill Quality Of Life questionnaire). The principal domains of MQOL are Physical Symptoms, Psychological Symptoms, Outlook on Life, and Meaningful Existence. It is composed of 3 parts: an overall question (Part A), 16 questions that address the four domains mentioned above (Part B) (all questions comprising response options on a ten-point scale) and a last part where the patient lists or describes the things which have an impact on his quality of life (Part C) [16].

Finally, neither the QLQ-C15-PAL nor the MQOL were chosen for our study. The first does not explore specific domains related to the end of life; the second uses open questions that cannot be reduced to a score, it was not specifically adapted to the cancer population and the use of a ten-point response scale complicates administration (patient completion) and interpretation of the results [32].

We therefore chose two other quality of life questionnaires, the MVQOLI and the QUAL-E.

These two questionnaires were created by palliative teams.

The MVQOLI was developed (1) to identify patient concerns specifically at the end of life in 5 domains of QoL (Symptoms, Function, Interpersonal, Well-being and Transcendence) and (2) to help professional caregivers to adapt patient care plans and interventions. This QoL questionnaire can be used in hospital, home and long-term care facilities [12]

The QUAL-E was developed to assess QoL at the end of life for various advanced illnesses, whether the patient knows his palliative situation or not. It is a multidimensional instrument which explores four domains: Completion, Healthcare, Symptoms and Preparation [23].

The MVQOLI can be completed by the patient himself (self-administered questionnaire) or with the clinician's help (interview) whereas the QUAL-E is completed with a clinician's help (interview).

In palliative care, patients are often tired and in pain, with reduced mobility; frequently, they are in the lying position, where it is not easy to write; some patients can have visual disturbances. This is why, in this context, administering the measure face to face with an interviewer is often considered the best option [33]. But it is important to know who the interviewer is and his role with the patient, to assess any possible bias.

These questionnaires were not developed specifically for cancer patients, but cancer patients participated in their validation: 68% of the validation population were cancer patients for the MVQOLI and 64% for the QUAL-E [12, 21]. Thus as more than 2/3 of the two validation

populations were cancer patients, we hope that the two QoL questionnaires are adapted to our specific population of cancer patients.

Moreover, in the two questionnaires, the item response options were all on a five-point Likert scale. This simplifies administration (patient completion) and interpretation of the results [32]. We did not want to select only one of these tools because the structure of the two questionnaires is different and we did not know which was better suited to the French population. The results of the cohort study will enable us to determine which is the more adapted tool for patients with cancer at an advanced palliative stage.

In terms of content, the two questionnaires are quite similar. Indeed, the two domains in the QUAL-E: Completion and Preparation for end of life are equivalent to three domains in the MVQOLI: Interpersonal, Well-being and Transcendence. However there are differences in the amount of information attributed to the different domains (Symptoms is more developed in QUAL-E) whereas two other domains are covered by only one questionnaire (Healthcare in QUAL-E, Function in MVQOLI).

The format of QUAL-E and MVQOLI are different. After perusal of the two questionnaires, the feeling is substantially divergent. The MVQOLI has a scientific style. All domains have the same structure (3 questions for each dimension), questions are both short and direct. Sometimes the negative form is employed. The QUAL-E is more focused on the human aspect. Syntactically, sentences are longer, perhaps more "positive" or at least the negative form is less frequently used. We have the feeling that the QUAL-E team was at first primarily interested in creating a questionnaire that could improve the patient's actual well-being, while the Missoula-Vitas Team was mainly focused on the production of a standardized psychometric tool.

Which is more important: the humanist aspect of a questionnaire or its scientific usefulness?

In terms of methodology, translating a health-related quality-of-life questionnaire with appropriate attention to the cultural adaptation is hard work. It is necessary to be sure of the weight and meaning of the words, and to take into account the cultural specificity of the target population and medical team, especially concerning the subject of Death. A dual panel (DP) approach was chosen to translate MVQOLI and QUAL-E into French. Even if the forward-backward method is the "gold standard" [24, 25]. DP enabled the translator team to exchange views more easily and intensely on both weight and meaning of the words. It was also necessary to take care to avoid disturbing patients or medical teams with particular words. The subject of death is still taboo in France [29].

During the study, workers in the palliative unit accepted the use of questionnaires. In fact, the questionnaires enabled them to establish a more open dialogue with patients. They hoped that the use of these questionnaires would enable them to improve patients' quality of life, and particularly the management of supportive care. Generally speaking, clinicians need

standardized tools to evaluate their practice. Score and sub-score analysis confirmed this need.

The two questionnaires, QUAL-E and MVQOLI are not yet validated in French (step 2 of the study), but we used their scoring guidelines. For MVQOLI, the Symptoms dimension yielded good results (only 13.3% of the patients had a negative score). For the Function and Transcendence dimensions more than 20% of patients had a negative sub-score (poor quality of life for these dimensions). For the Interpersonal and Well-Being domains respectively 36.7% and 33.3% of patients reported reduced quality of life.

For QUAL-E, more than 50% of the population reported good feelings in the two dimensions: Relationship with Healthcare System and Life completion. A high sub-score on the Symptoms domain reflects poor health status (pain, discomfort, fatigue...) and a high sub-score in the Preparation domain demonstrates certain worries (future, financial, dependence). The median sub-score for the Symptoms and Preparation domains were respectively 15 [5 - 20] and 20.5 [10 - 33].

Thus, according to these results, some patients needed help on several dimensions. The use of the two questionnaires enabled caregivers to identify patient difficulties and to modify health care (psychological and social support, pain...).

The two questionnaires were well accepted by the patients as well. Indeed, few items were frequently classified as complicated and/or disturbing. In general, patients were open to communicating with the medical team about their QoL. Some of them even proposed new topics such as elements in their background or personal history that could have caused the disease, health care relationships and death. We believe that via these new topics the patients were trying to obtain answers. For factors contributing to causing the disease, the question for patients was whether the environment, food, household products and other products, or cosmetics could have caused their cancer. For Death, they probably they needed as much information as possible in order not to be afraid of the moment (feelings, pain, mental state...).

For the topic of health care relationships, addressed by the QUAL-E questionnaire, we believe that patients wanted to talk about their caregivers in more detail (nurses...).

This first step of the study highlighted the importance for patients of being helped with reading or writing to complete the questionnaires.

These aspects confirmed that in palliative setting, face-to face-interview seem the best option for the patient. Moreover these QoL questionnaires could be used as a communication tool to facilitate discussion about difficult subjects that the patient and/or the clinician would not have discussed spontaneously [34]

From these results, a randomized multicentre cohort study is underway for the psychometric validation of the French versions of QUAL-E and MVQOLI. The main criterion to assess the reliability of the questionnaires is their reproducibility (test-retest method) using intraclass correlation coefficients. It is necessary to include 372 patients. Sensitivity to change, discriminant abilities and convergent validity are also investigated.

The cohort study has been underway since November, 2011.

Conclusion

We found that the MVQOLI and QUAL-E questionnaires are both valid and usable for assessment of palliative advanced cancer patient QoL.

The two questionnaires in their French version were well accepted by both patients and healthcare professionals, making it reasonable to conclude that the questionnaires are culturally adapted for the French environment. A cohort study will enable us to validate the psychometric properties of these two questionnaires. This cohort study is underway.

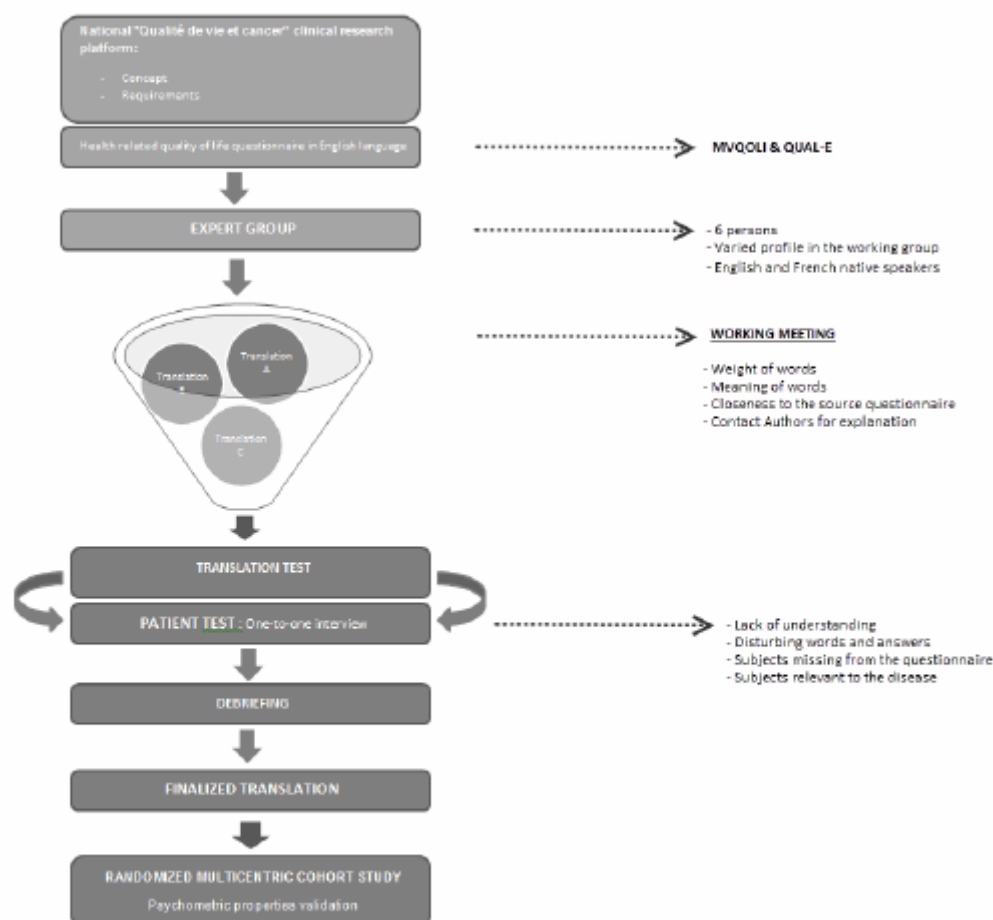


Figure 1 : Translation methodology

Table 1 Patient characteristics (n=30)

| | | n (%) |
|--|--|--------------|
| Investigator sites | | |
| Integrated Center for Oncology Paul Papin, Angers, France | | 10 (33.3) |
| Cancer Care Center Georges François Leclerc, Dijon, France | | 3 (10.0) |
| Cancer Care Center Oscar Lambret, Lille, France | | 5 (16.7) |
| Angers University Hospital Center, France | | 10 (33.3) |
| Cholet Hospital Center, France | | 2 (6.7) |
| Sex | | |
| Male | | 17 (56.7) |
| Female | | 13 (43.3) |
| Performance status | | |
| 0 | | 0 (0) |
| 1 | | 0 (0) |
| 2 | | 15 (62.5) |
| 3 | | 2 (8.3) |
| 4 | | 3 (12.5) |
| Not known | | 4 (16.7) |
| Age in years | | |
| [18-60[| | 6 (20.0) |
| [60-90] | | 24 (80.0) |
| Median [Min ; Max] | | 69 [53 ; 87] |
| Cancer Location | | |
| Colon | | 1 (3.3) |
| Rectum | | 1 (3.3) |
| Lung | | 8 (26.7) |
| Melanoma | | 1 (3.3) |
| Breast | | 6 (20.0) |
| Endometrium | | 1 (3.3) |
| Ovary | | 1 (3.3) |
| Prostate | | 3 (10.0) |
| Kidney | | 2 (6.7) |
| Brain | | 1 (3.3) |
| Other | | 5 (16.6) |
| Chemotherapy | | 13 (43.3) |
| Therapeutic radiotherapy | | 1 (1.3) |
| Palliative radiotherapy | | 5 (16.7) |
| Hormone therapy | | 4 (13.3) |
| Supportive care | | |
| No specific treatment | | 11 (36.7) |
| Psychological help | | 5 (16.7) |
| Social welfare officer | | 4 (13.3) |
| Management of pain | | 9 (30.0) |
| Nutrition | | 4 (13.3) |
| Respiratory physiotherapy | | 1 (1.3) |
| Not known | | 1 (1.3) |

Table 2 : Duration of completion and patients' comments on questionnaires (n=30)

| | | | | N (%) | |
|------------------------|------|-------|------|-------------|--------------|
| | | | | MVQOLI | QUAL-E |
| Median | time | [Min; | Max] | 10 [5 - 40] | 20 [10 - 40] |
| (minutes) | | | | | |
| Complicated item | | | | 3 (10.0) | 8 (26.7) |
| Disturbing item | | | | 2 (6.7) | 7 (23.3) |
| Questionnaire relevant | | | | 27 (90.0) | 28 (93.3) |
| Needed help | | | | 8 (26.7) | 13 (43.3) |

Table 3 : MVQOLI - Range of responses and means

| Dimension | Median | Range | Mean | Standard deviation | Negative score n (%) |
|--|--------|--------------|------|--------------------|----------------------|
| Symptoms Item : Q1,Q2,Q3 | 10 | [-20 – 24] | 9.4 | 9.6 | 4 (13.3) |
| Function Item : Q4,Q5,Q6 | 4 | [-25 – 12] | 1.0 | 9.0 | 8 (26.7) |
| Interpersonal Item : Q7,Q8,Q9 | 12 | [-25 – 30] | 7.4 | 16.1 | 11 (36.7) |
| Well-Being Item : Q10,Q11,Q12 | 6.5 | [-30 – 30] | 4.5 | 14.5 | 10 (33.3) |
| Transcendence Item : Q13,Q14,Q15 | 15.5 | [-12 – 30] | 10.5 | 14.1 | 7 (23.3) |
| Global Score | 3 | [1 – 5] | 3.4 | 0.9 | - |
| Total score Sum of Weighted Dimension Scores/10) + 15 | 19 | [6.4 – 25.5] | 18.2 | 4.2 | - |

Table 4 : QUAL-E - Range of responses and means

| Dimension | Theoretical range | Score | Median | Range | Mean | Standard deviation |
|---|-------------------|---------|--------|---------|------|--------------------|
| Symptoms Item : Q1,Q2,Q3,Q4 | [4 - 20] | Reverse | 15 | [5-20] | 13.8 | 3.8 |
| Healthcare Item : Q7,Q8,Q9,Q10,Q11 | [5 - 25] | | 21 | [11-25] | 20.1 | 3.8 |
| Preparation Item : Q17,Q18,Q19,Q21 | [4 - 20] | Reverse | 16 | [4-20] | 16.2 | 3.3 |
| Life completion Item : Q23,Q24,Q25,Q26,Q27,Q28,Q14 | [7 - 35] | | 20.5 | [10-33] | 20.4 | 5.7 |
| Global score Item : Q31 | [1 - 5] | | 3 | [2-5] | 3.3 | 0.7 |

Questionnaire QUAL-E (Steinhauser et al.)

Ce questionnaire concerne votre qualité de vie. Pouvez-vous répondre aux différentes questions que je vais vous poser en indiquant la réponse qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Vos réponses resteront strictement confidentielles.

J'aimerais que vous pensiez au mois qui vient de s'écouler. Pouvez-vous m'indiquer les trois symptômes ou problèmes qui vous ont le plus gêné(e) durant cette période, comme par exemple, la douleur, des nausées, un manque d'énergie, des moments de confusion, de la dépression, de l'anxiété ou encore l'essoufflement.

1^{er} symptôme : _____ 3^{ème} symptôme : _____

2^{ème} symptôme : _____

- Si le patient ne cite aucun symptôme, énoncez ce qui suit :

Donc, si je vous ai bien compris, au cours du mois écoulé vous n'avez pas eu de symptômes physiques ou émotionnels qui vous ont gêné(e).

Si le patient confirme, passer à la question 5.

1. Au cours des 8 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous eu [nom du symptôme ou du problème] ?

| | | | | |
|----------|---------|---------------|--------------|---------------------|
| Rarement | Parfois | Assez souvent | Très souvent | La plupart du temps |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2. Au cours des 8 derniers jours, quel a été, en moyenne, l'intensité ou la sévérité de [nom du symptôme ou du problème] ?

| | | | | |
|-------------|--------|---------|-------|------------|
| Très faible | Faible | Modérée | Forte | Très forte |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

3. Au cours des 8 derniers jours, dans quelle mesure [nom du symptôme ou du problème] vous [a-t-il] empêché de profiter de la vie ?

| | | | | |
|-------------|--------|------------|----------|--------------|
| Pas du tout | Un peu | Modérément | Beaucoup | Complètement |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

4. Etes-vous inquiet/inquiète que [nom du symptôme ou du problème] revienne(nt) ?

| | | | | |
|-------------|--------|------------|----------|--------------|
| Pas du tout | Un peu | Modérément | Beaucoup | Complètement |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

« Autre question... »

5. De manière globale, quelle importance vos symptômes ou problèmes ont-ils pour votre qualité de vie ?

| | | | | |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| Pas du tout important | Un peu important | Moyennement important | Assez important | Tout à fait important |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

« Maintenant on passe à un autre type de questions.

Quand on interroge des personnes gravement malades, voici des choses qu'elles considèrent importantes.

Est-ce que les propos que je vais vous lire sont vrais pour vous ? »

6. J'ai toutes les informations que je souhaite au sujet de ma maladie.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

7. Même si je ne contrôle pas tous les aspects de ma maladie, j'ai le sentiment de pouvoir intervenir dans les décisions concernant mon traitement.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

8. Je participe autant que je le souhaite aux décisions concernant les soins que je reçois.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

9. Pour mon médecin, je ne suis pas seulement un malade, je suis aussi une personne.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

10. Globalement, je sais à quoi m'attendre en ce qui concerne l'évolution de ma maladie.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

11. Au fur et à mesure que ma maladie évolue, je sais où chercher des réponses à mes questions.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

« Maintenant, une question générale : »

12. En général, est-il important pour votre qualité de vie de sentir que vous avez un rôle actif dans vos soins ?

| | | | | |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Pas du tout important 1 | Un peu important 2 | Moyennement important 3 | Assez important 4 | Tout à fait important 5 |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|

« Maintenant je vais vous lire d'autres propos de malades. Encore une fois, est-ce qu'ils sont vrais pour vous ? »

13. Je passe autant de temps que je le souhaite avec ma famille.

| | | | | |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| Pas du tout vrai 1 | Un peu vrai 2 | Moyennement vrai 3 | Assez vrai 4 | Tout à fait vrai 5 |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|

14. J'ai quelqu'un dans mon entourage avec qui je peux partager mes pensées les plus profondes.

| | | | | |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| Pas du tout vrai 1 | Un peu vrai 2 | Moyennement vrai 3 | Assez vrai 4 | Tout à fait vrai 5 |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|

« De nouveau, deux questions plus générales : »

15. En général, quelle est l'importance pour votre qualité de vie de vos proches ?

| | | | | |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Pas du tout important 1 | Un peu important 2 | Moyennement important 3 | Assez important 4 | Tout à fait important 5 |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|

16. En général, quelle est l'importance pour votre qualité de vie de sentir que vous avez des liens avec d'autres personnes ?

| | | | | |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Pas du tout important 1 | Un peu important 2 | Moyennement important 3 | Assez important 4 | Tout à fait important 5 |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|

« Voici d'autres propos de malades.... »

17. L'idée que ma famille ne soit pas prête à affronter l'avenir me préoccupe.

| | | | | |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| Pas du tout vrai 1 | Un peu vrai 2 | Moyennement vrai 3 | Assez vrai 4 | Tout à fait vrai 5 |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|

18. J'ai des regrets sur la manière dont j'ai vécu ma vie.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

19. Parfois l'idée de devenir un fardeau pour ma famille me préoccupe.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

20. L'idée de mourir me fait peur.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

21. Je me fais du souci à cause des contraintes financières occasionnées par ma maladie.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

« Autre question plus générale »

22. En général, quelle est l'importance pour votre qualité de vie de préoccupations concernant l'avenir ?

| | | | | |
|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| Pas du tout important | Un peu important | Moyennement important | Assez important | Tout à fait important |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

« Revenons aux propos de malades : »

23. J'ai pu dire des choses importantes à ceux qui me sont proches.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

24. J'apporte quelque chose de positif à la vie d'autres personnes.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

25. J'ai pu aider d'autres personnes, grâce au temps passé avec eux, à des dons, ou à mon expérience de la vie.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

26. J'ai pu discuter de choses importantes avec ma famille.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

27. Malgré ma maladie, ma vie garde un sens.

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

28. Je me sens apaisé(e).

| | | | | |
|------------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Moyennement vrai | Assez vrai | Tout à fait vrai |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

« Et maintenant, les trois dernières questions : »

29. En général, quelle est l'importance pour votre qualité de vie de pouvoir apporter quelque chose aux autres ?

| | | | | |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Pas du tout important 1 | Un peu important 2 | Moyennement important 3 | Assez important 4 | Tout à fait important 5 |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|

30. En général, quelle est l'importance pour votre qualité de vie d'un sentiment d'accomplissement ?

| | | | | |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Pas du tout important 1 | Un peu important 2 | Moyennement important 3 | Assez important 4 | Tout à fait important 5 |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|

« Et pour finir... »

31. Comment évaluez-vous dans son ensemble votre qualité de vie ?

| | | | | |
|--------------------|---------------|-----------------|------------|-----------------|
| Très mauvaise 1 | Mauvaise 2 | Acceptable 3 | Bonne 4 | Très bonne 5 |
|--------------------|---------------|-----------------|------------|-----------------|

Annexe 2 : Final MVQOLI French Version

**MISSOULA-VITAS® Mesure de la Qualité de Vie
VERSION FRANÇAISE – 15R**

INSTRUCTIONS:

Indiquez dans quelle mesure vous êtes d'accord ou non avec les propositions suivantes en entourant la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

Il n'y a ni bonne ni mauvaise réponse. Si vous faites une erreur ou changez d'avis, merci de rayer la mauvaise réponse et d'entourer la bonne.

GLOBALEMENT

Comment évaluez-vous dans son ensemble votre qualité de vie ?

| | | | | |
|----------------------------|---------------|-----------------|------------|----------------------------|
| 1 Ne peut pas être pire | 2 Mauvaise | 3 Acceptable | 4 Bonne | 5 La meilleure possible |
|----------------------------|---------------|-----------------|------------|----------------------------|

SYMPTOMES

1. Je me sens mal en permanence.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| -2 | -1 | 0 | 1 | 2 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |
2. Je suis satisfait(e) de l'efficacité du traitement actuel de mes symptômes.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 4 | 3 | 0 | -3 | -4 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |
3. Je suis trop gêné(e) physiquement pour profiter de moments agréables.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

ACTIVITES QUOTIDIENNES

4. Je ne suis plus capable de faire bon nombre de choses que j'aimais faire.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| -2 | -1 | 0 | 1 | 2 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |
5. J'accepte de ne plus pouvoir faire bon nombre de choses que je faisais auparavant.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 4 | 3 | 0 | -3 | -4 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |
6. Mon bien-être dépend de ma capacité à être actif(ve) et indépendant(e) pour mes besoins personnels (*faire ma toilette, aller aux toilettes, m'habiller, manger...*).
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

RELATIONS AVEC LES AUTRES

7. Dernièrement, j'ai pu dire des choses importantes à ceux qui me sont proches.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 2 | 1 | 0 | -1 | -2 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |
8. En ce moment, je passe autant de temps que je le souhaite avec ma famille et mes amis.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 4 | 3 | 0 | -3 | -4 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |
9. Il est important pour moi d'avoir des relations étroites avec d'autres.
- | | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

BIEN-ETRE

10. Mes affaires ne sont pas en ordre ; je me fais du souci parce qu'il reste beaucoup de choses non réglées.

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| -2 | -1 | 0 | 1 | 2 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

11. Aujourd'hui je suis davantage en accord avec moi-même que je ne l'étais avant ma maladie.

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 4 | 3 | 0 | -3 | -4 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

12. Il est important pour moi d'être en paix avec moi-même.

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

SENS DE LA VIE

13. Je perçois mieux aujourd'hui que dans le passé le sens de ma vie.

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 2 | 1 | 0 | -1 | -2 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

14. La vie pour moi a perdu toute sa valeur ; chaque jour me pèse.

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| -4 | -3 | 0 | 3 | 4 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

15. Il est important pour moi de penser que ma vie a un sens.

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------|--------------|----------------------|
| 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Tout à fait d'accord | D'accord | Sans avis | Pas d'accord | Pas du tout d'accord |

- 1- World Health Organization. **Study protocol for the World health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL).** Qual Life Res 1993; 2:153-9.
- 2- Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain, **Endpoints in cancer clinical trials.** J Visc Surg in Press 2014
- 3- Beitz J, Gnecco C, Justice R. **Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective.** J Natl Cancer Inst Monogr 1996;(20):7-9.
- 4- Bonnetain F: **Health related quality of life and endpoints in oncology.** Cancer Radiother. 2010 Oct;14(6-7):515-8. Epub 2010 Jul 31. Review. French.
- 5- Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D: **Use of chemotherapy at end of life in oncology patients.** Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1555-9.
- 6- Kadakia KC, Moynihan TJ, Smith TJ, Loprinzi CL: **Palliative communications: addressing chemotherapy in patients with advanced cancer.** Ann Oncol. 2012 Apr; 23 Suppl 3:29-32.
- 7- Lee HR, Yi SY, Kim do Y. **Evaluation of Prescribing Medications for Terminal Cancer Patients near Death: Essential or Futile.** Cancer Res Treat. 2013 Sep;45(3):220-5.
- 8- AA. Wright, B. Zhang, A. Ray, JW. Mack, E. Trice, T. Balboni, SL. Mitchell, VA. Jackson, SD. Block, PK. Maciejewski, HG. **Prigerson: Associations between End-of-Life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregivers bereavement adjustment.** Journal of the American Medical Association, 2008; Vol 300, No. 14.
- 9- LD Patrick; JR Curtis; RA. Engelberg; E. Nielsen, E. McCown: **Measuring and Improving the Quality of Dying and Death.** Annals of Internal Medicine. 2003;139:410-415.
- 10- F. Aspinall, R. Hughes, M. Dunkley, J. Addington-Hall: **What is important to measure in the last months and weeks of life? : A modified nominal group study.** International Journal of nursing studies, 2006; No. 43, 393-403
- 11- KE. Steinhauser, NA. Christakis, EC. Clipp, M. McNeilly, L. McIntyre, JA. Tulsky: **Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers.** Journal of the American Medical Association, 2000; Vol 284 (19), pp 2476-2482.
- 12- I. Byock, M. Merriman: **Measuring quality of life for patients with terminal illness: The Missoula-VITAS Quality Of Life Index.** Journal of Palliative Medicine, 1998; 12:231-244.
- 13- JM. Teno, I. Byock, MJ. Field: **Research Agenda for developing measures to examine quality of care and quality of life of patients diagnosed with life-limiting illness.** Journal of Pain and Symptom management, 1999; Vol 17, No. 2.
- 14- AL. Stewart, J. Teno, DL. Patrick, J. Lynn: **The concept of quality of life of dying persons in the context of health care.** Journal of pain and symptom management, 1999; Vol 17, No. 2
- 15- Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI, Blazeby JM, Bottomley A, Fayers PM, de Graeff A, Hammerlid E, Kaasa S, Sprangers MA, Bjorner JB; EORTC Quality of Life Group. **The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care.** Eur J Cancer. 2006 Jan;42(1):55-64. Epub 2005 Sep 12.
- 16- S Robin Cohen, Balfour M Mount, Michael G Strobel, France Bui: **The McGill Quality of Life Questionnaire: a measure of quality of life appropriate for people with advanced**

- disease. A preliminary study of validity and acceptability. *Palliat Med* July 1995 vol. 9 no. 3 207-219
- 17- MP. Emery, LL. Perrier, C. Acquadro: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database (PROQOLID): Frequently asked questions. *Health related Quality Of Life Outcomes*, 2005; 3:12.
 - 18- J. Kirkova, MP. Davis, D. Walsh, E. Tieman, N. O'Leary, S. B. LeGrand, R. L. Lagman, KM. Russell : Cancer Symptom Assessment Instruments: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology* 2006; Vol 24: 1459-1473.
 - 19- MS. Jordhoy, GI. Ringdal, JL Helbostad, L. Oldervoll Jon Håvard , S. Kaasa: Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care. *Palliative Medicine*, 2007; 21: 673–682.
 - 20- Poirier AL, Kwiatkowski F, Commer JM, D'Aillières B, Berger V, Mercier M, Bonnetain F. Health-related quality of life in cancer patients at the end of life, translation, validation, and longitudinal analysis of specific tools: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012 Apr 20;13:39
 - 21- CE. Schwartz, MP. Merriman, G. Reed, I. Byock: Evaluation of the Missoula-VITAS Quality of Life Index – Revised : research Tool or Clinical Tool ?. *Journal of Palliative Medicine*, 2005; Vol. 8, Number 1.
 - 22- KE. Steinhauer, HB. Bosworth, EC. Clipp, M. McNeilly, NA. Christakis, J. Parker, JA. Tulsky: Initial assessment of a new instrument to measure quality of life at the end of life. *Journal of Palliative Medicine*, 2002; Vol 5, No. 6.
 - 23- KE. Steinhauer, HB. Bosworth, EC. Clipp, M. McNeilly, NA. Christakis, J. Parker, JA. Tulsky: Measuring quality of life at the end of life: Validation of the QUAL-E. *Palliative and supportive care*, 2004; 2, 3-14.
 - 24- U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research*1, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research*2 and U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health: Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006, 4:79
 - 25- L. Dewolf, M. Koller, G. Velikova, C. Johnson, N. Scott, A. Bottomley, on behalf of the EORTC Quality of Life Group: *EORTC QUALITY OF LIFE GROUP: TRANSLATION PROCEDURE*. EORTC; march 2009, Third Edition.
 - 26- Acquadro C, Conway K, Hareendran A, Aaronson N; European Regulatory Issues and Quality of Life Assessment (ERIQA) Group: Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):509-21.
 - 27- Swaine-Verdier A, Doward LC, Hagell P, Thorsen H, McKenna SP: Adapting quality of life instruments. *Value Health*. 2004 Sep-Oct;7 Suppl 1:S27-30.

- 28- Hagell P, Hedin PJ, Meads DM, Nyberg L, McKenna SP: Effects of method of translation of patient-reported health outcome questionnaires: a randomized study of the translation of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) Instrument for Sweden. *Value Health*. 2010 Jun-Jul;13(4):424-30.
- 29- RAPPORT ONFV : DEVALOIS, Bernard. – Continuer à développer les soins palliatifs: le coeur et la raison. *La Lettre de la SFAP*, 20, automne 2005
- 30- MS. Jordhoy, GI. Ringdal, JL Helbostad, L. Oldervoll Jon Håvard , S. Kaasa: Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care. *Palliative Medicine*, 2007; 21: 673–682.
- 31- Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, et al. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res* 1997; 6(2):103-108.
- 32- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH: A comparison of seven-point and visual analogue scales. Data from a randomized trial. *Control Clin Trials*. 1990 Feb;11(1):43-51.
- 33- Davidson SN, Murtagh FE, Higginson IJ. Methodological considerations for end-of-life research in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2008 May-Jun;21(3):268-82.
- 34- Bredart A, Dolbeault S: Evaluation de la qualité de vie en oncologie: I--définitions et objectifs. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie* 2005, 4:7-12.

Partie 3 : Discussion générale

Les patients en fin de vie atteints d'un cancer, une population sensible

La fin de la vie est une période délicate de la vie, et peut être plus particulièrement lorsqu'il s'agit de la fin de la vie d'un patient atteint d'une maladie chronique tels certains cancers.

En effet, dès l'annonce du diagnostic, le traitement de la maladie cancéreuse est présenté comme un combat, une lutte. Tous les termes employés pour indiquer le traitement thérapeutique de la maladie connotent la violence, l'agressivité, dont il va falloir faire preuve pour maîtriser l'évolution de la maladie.

Ainsi, les traitements proposés sont malheureusement très toxiques et engendrent fréquemment de nombreux effets secondaires (nausées, vomissements, anémies, mucites, neuropathies...), les chirurgies proposées peuvent même être destructrices, mutilantes (mastectomie, laryngectomie, colostomie...). Malgré les avancées majeures de la médecine, le cancer peut devenir une maladie chronique. A partir de cette nouvelle forme prise par la maladie, le patient devra composer avec des périodes de stabilité, plus ou moins longues, et des périodes d'évolution de la maladie. Chaque nouvelle évolution, signe un nouvel échec de la thérapeutique proposée.

Si physiquement, le traitement est difficile à supporter physiquement, on ne peut qu'imaginer l'impact puissant que la maladie peut avoir sur le bien-être psychologique du patient.

Dans un contexte de fin de vie, le patient a souvent un lourd vécu derrière lui due aux phases successives de la maladie : alternance d'espoirs et de déceptions, et il doit affronter la situation actuelle : la domination de la maladie associée à ses symptômes, le sentiment d'impuissance, l'anxiété, la douleur parfois.

La nécessité d'évaluer la qualité de vie à la fin de la vie

Au cours de ce travail, nous avons été amenés à nous interroger sur les méthodes d'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie atteints d'un cancer.

La nécessité de ces évaluations n'est discutable ni dans une optique d'individualisation des thérapeutiques et de prise en charge du patient, ni dans un contexte de recherche clinique, de petite ou de grande envergure.

En effet, l'évaluation de la qualité de vie (1) fait partie intégrante de la définition des soins palliatifs proposée par l'OMS en 1990 puis en 2002, le rôle des soins palliatifs étant d'assurer une continuité des soins lorsque les thérapeutiques curatives ne répondent plus, d'accompagner le patient et sa famille jusqu'au décès de ce dernier en lui garantissant la meilleure qualité de vie qu'il

est possible de lui donner tant sur des aspects physiques, psychologiques, sociaux et spirituels ; (2) est un critère de jugement pertinent dans un contexte palliatif, lorsque la poursuite d'un traitement parfois toxique n'est pas justifié par le gain en survie qu'il induit [32, 33], (3) permet potentiellement d'instaurer un dialogue avec le patient, certains sujets de discussions étant plus facilement abordables avec le patient par le biais d'un questionnaire [122-124] ; (4) permet l'évaluation des soins adressés au patient [106, 116]

Développer la recherche en fin de vie, une nécessité

La recherche spécifique à la fin de la vie est une nécessité dans un contexte spécifique de fin de vie. Le besoin d'amélioration des thérapeutiques et de prise en charge est un problème d'actualité comme le démontre les axes de recherches du récent plan cancer édité par le gouvernement.

En effet, il semble important (1) de préciser les traitements oncologiques, les chimiothérapies particulièrement, car il n'existe pas de référentiel concernant les thérapeutiques anticancéreuses palliatives. Les médecins doivent adapter leurs traitements suivant la spécificité du parcours médical des patients, de leurs douleurs, de leur symptômes, etc.. (2) d'évaluer les bienfaits des soins de support, définis par la ligue contre le cancer comme « des soins et soutiens qui peuvent être proposés à une personne atteinte d'une pathologie cancéreuse, à côté des traitements spécifiques destinés à soigner sa maladie comme la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. Ils ont pour objectif de diminuer les conséquences de la maladie et des traitements » [152]. (3) d'évaluer les thérapies complémentaires. « Les thérapies complémentaires regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période donnés » [153].

Ces trois éléments, les chimiothérapies, les soins de support, les thérapies complémentaires peuvent permettre d'améliorer la qualité de vie des patients en fin de vie. Puisqu'à ce stade de la vie, il ne s'agit plus d'allonger la survie mais bien d'assurer une continuité de la qualité de vie. Mais sans évaluation valide de ces thérapeutiques, par le biais des questionnaires de qualité de vie, il est impossible de standardiser des pratiques qui peuvent pourtant s'avérer efficaces.

Notons également que 20% des patients atteints de cancer reçoivent une chimiothérapie au cours de leur dernier mois de vie [154]. Ce chiffre permet de s'interroger sur la nécessité d'administrer aux patients des thérapeutiques souvent très toxiques jusqu'aux derniers instants de vie. Là encore, il est envisageable de développer des instruments permettant de définir des profils de patients pour lesquels il serait justifié d'administrer un nouveau traitement et d'autres pour lesquels cela ne serait pas justifié. Certaines équipes utilisent ainsi empiriquement les scores de qualité de vie

comme facteurs pronostiques de décès ou de fin de vie [155, 156]. Néanmoins de telles initiatives doivent être validées scientifiquement pour être généralisées.

Notre expérience

Ainsi, si la justification de l'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie n'est pas à discuter, la méthodologie quant à elle, demeure à explorer. En 2002, L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé stipule que « La littérature spécifique aux soins palliatifs est rarement fondée sur des études de bonne qualité méthodologique ».

Dans ce contexte, nous avons identifié les instruments de mesures potentiellement utilisables afin d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer en fin de vie et cherché à appréhender la méthodologie à privilégier pour atteindre cet objectif.

Afin d'identifier les d'outils disponibles, nous avons choisi d'interroger la bibliothèque Medline uniquement sur les revues de la littérature traitant de la qualité de vie en fin de vie ou la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.

Ce choix, nous a permis (1) de croiser les informations recueillies sur les différents instruments, (2) d'identifier, les équipes ayant développé la version originale des instruments.

Concernant le choix de l'opérateur logique « ou », qui peut sembler insuffisamment restrictif quant au contexte, cancer « et » fin de vie, il se justifie par la découverte de la validation du QLQ-C30 (questionnaire générique développé par l'EORTC) réalisée au sein d'une population de patient en phase palliative de leur traitement, en amont de ce travail [157]. Par conséquent nous avons envisagé la possibilité d'employer un questionnaire non spécifique à l'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie pour évaluer justement la qualité de vie de ces patients.

Au vu des résultats obtenus (94 instruments), nous avons choisi de conserver pour une approche plus poussée les questionnaires pour lesquels (1) la population cible était clairement identifiée et ne concernait ni un symptôme spécifique ni une localisation particulière et (2) le nombre de dimensions devait être de quatre au minimum avec une évaluation des domaines physique, psychologique, social et spirituel ; notons que pour certains instruments il s'est avéré que cette identification fut assez laborieuse, voire impossible.

Les publications relatives aux onze instruments retenus ont ainsi été revues une à une. Pour la majorité des instruments la version initiale est en anglais et sont validés psychométriquement. Seuls deux questionnaires, disposent d'une adaptation en français. Il s'agit du *McGill Quality Of Life* (MQOL) et du *Support Team Assessment Schedule* (STAS).

Or le STAS n'est pas un questionnaire dédié à l'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie mais un questionnaire dédié à l'identification des impacts des soins prodigués par l'équipe médicale au patient en vue d'améliorer la prise en charge.

Le MQOL est quant à lui adapté à l'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie.

Toutefois, dans un contexte de recherche, il nous a semblé que le MQOL n'était peut-être pas le questionnaire adéquat en raison notamment du fait que (1) les réponses du patient sont données sur une EVA cotée de 1 à 10, alors qu'il est préconisé d'utiliser des échelles de type Likert 5 ou 7 points [59] et (2) du fait que la partie C du questionnaire est une partie où le patient indique sous forme de texte libre ce qui a influencé sa qualité de vie. En clinique, en revanche, ce questionnaire semble tout à fait adapté aux besoins des professionnels de santé pour évaluer la qualité de vie du patient dans une optique d'amélioration de la prise en charge.

Aussi, avons-nous envisagé l'hypothèse de créer un nouvel instrument spécifiquement adapté à l'évaluation de la qualité de vie des patients en fin de vie. Mais dans un contexte de recherche, où la standardisation est de rigueur, il nous a semblé plus pertinent d'adapter à la culture française des instruments développés dans une autre langue et actuellement utilisés.

Nous avons donc choisi d'adapter à la culture française, les questionnaires MVQOLI et QUAL-E car ils répondaient tous deux aux critères que nous nous étions fixés à savoir :

- une administration sous forme d'auto-questionnaire (assisté ou non),
- une longueur acceptable (moins de 30 items),
- la présence des quatre domaines d'évaluations sus-cités,
- la réalisation de la validation de l'instrument dans sa version initiale,
- la présence de patients cancéreux dans la population de validation,
- le descriptif de la méthode de calcul des scores et de l'interprétation, celles-ci devant être claires et aisées,
- l'utilisation des échelles de type Likert,
- une spécialisation palliative des équipes.

L'équipe n'a pas souhaité privilégier l'un ou l'autre des deux questionnaires. Si les domaines évalués sont équivalents, leur forme est très différente. D'un point de vue purement subjectif, si nous devons qualifier chacun des questionnaires d'un seul et unique adjectif le MVQOLI serait « scientifique » le QUAL-E serait « humain ». Le MVQOLI a une structure précise : même nombre de questions pour chacun des domaines, pondération des réponses par une question reflétant l'importance prise, tournure de phrase. Le QUAL-E semble plus « positif » à la lecture, la négation est moins fréquemment employée, les phrases sont plus longues, la composition des domaines n'est pas régulière. De façon à ne pas poser d'*a priori* sur la préférence des patients en fin de vie, nous avons conservé les deux questionnaires. De plus, devant le manque d'outils standardisés disponibles pour évaluer la qualité de vie, adapter et évaluer les deux questionnaires nous paraissaient être intéressants.

Ainsi, l'étude de cohorte, CEOLE (*Cancer End Of Life Evaluation*), a été mise en place pour évaluer et valider ces deux questionnaires.

L'évaluation du nombre de sujets nécessaires à la validation psychométrique repose comme le préconise les publications sur l'évaluation de la reproductibilité et donc du calcul des Coefficients de Corrélation Intra Classe [158, 159] et sur la sensibilité au changement de l'instrument, suivant le calcul de l'*Effect size* [160-163].

Le projet CEOLE est soutenu par de nombreux médecins exerçant en unité de soins palliatifs, par l'observatoire de la fin de vie ainsi que par l'état, via l'obtention d'un financement PHRC 2011.

L'un des questionnaires, le QUAL-E, est d'ores et déjà utilisé dans une étude promue par le CHU de Besançon. Il s'agit de l'étude ALIM-K, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la nutrition parentérale sur la qualité de vie et la survie globale chez des patients en phase palliative d'un cancer. Ce projet a lui aussi obtenu un financement PHRC en 2011.

Les marques de soutien, l'envie des médecins et des équipes de soins palliatifs de participer au projet, l'utilisation si précoce des questionnaires que nous cherchons à valider, montre le besoin des équipes de soignants d'avoir à disposition des questionnaires de qualité de vie adaptés spécifiquement à cette patientèle.

Néanmoins, malgré les retours extrêmement positifs concernant les objectifs de ce projet, et la volonté de tous de développer des outils adaptés à l'évaluation de la qualité de vie, spécifiques, des patients en fin de vie atteints d'un cancer, de nombreux freins ont ralenti et ralentissent encore l'avancement du projet.

L'étude a été construite pour développer le panel d'instruments de mesure disponibles en France pour évaluer la qualité de vie des patients en fin de vie. Le comité de rédaction du projet, essentiellement concentré sur l'aspect méthodologique de la qualité de vie, n'a pas réussi le compromis parfait entre les objectifs méthodologiques et la spécificité des patients et de leur prise en charge.

En effet, dans un premier temps, nous pouvons évoquer la volonté de l'équipe de valider deux questionnaires simultanément sans tenir compte de la logistique et des difficultés que cette méthode pouvait entraîner.

Les deux questionnaires adaptés culturellement en français, MVQOLI et QUAL-E, sont constitués respectivement de 15 et 26 items (21 items + 5 questions générales). Afin de valider le construit de ces instruments, le questionnaire développé par l'EORTC, le QLQ-C15-PAL a été ajouté à l'évaluation. Ainsi le patient, inclus dans l'étude CEOLE, doit compléter 56 items, ce qui est long, avec parfois des redondances dans les items. Ainsi, on trouve dans le MVQOLI : « Dernièrement, j'ai pu dire des choses importantes à ceux qui me sont proches » et dans le QUAL-E : « J'ai pu dire des choses

importantes à ceux qui me sont proches. ». De même on peut lire dans MVQOLI « Il est important pour moi d'être en paix avec moi-même » et « Je me sens apaisé(e) » dans le QUAL-E.

La longueur de l'ensemble des questionnaires et les redondances occasionnées peuvent paraître pénibles pour le patient qui complète les questionnaires. Elles peuvent le lasser et l'inciter à retirer sa participation à l'étude.

Dans un second temps, le besoin du patient d'être accompagné, est un élément auquel nous n'avons pas assez donné d'importance dans la logistique de l'essai, même si nous avons privilégié l'auto passation pour deux des questionnaires utilisés (MVQOLI et QLQ-C15-PAL).

En effet, dans un contexte palliatif, l'état de santé du patient nécessite fréquemment l'intervention d'un membre de l'équipe médical. Or, dans les unités de soins palliatifs, le personnel est très souvent en sous-effectif, par conséquent il est parfois difficile de consacrer une heure au patient afin de l'aider à compléter les questionnaires. Sachant de plus que les patients apprécient l'échange que constitue la passation des questionnaires, ceux-ci ont souvent tendance à expliquer et détailler leurs réponses, augmentant ainsi le temps nécessaire à l'obtention des questionnaires complétés. Par conséquent, pour suivre rigoureusement la méthodologie de l'essai, les médecins ne peuvent pas inclure beaucoup de patient, sous peine de perdre en qualité des données (données manquantes) ou en qualité d'échange avec le patient.

De même, nous n'avons pas évalué à sa juste valeur, la nécessité que la personne assistant le patient lors des différentes évaluations soit formée aux soins palliatifs ou à la psychologie. En effet, nombreux sont les attachés de recherche cliniques qui ont refusé d'assister le patient lors des évaluations car ils estimaient ne pas avoir les compétences pour réagir si besoin (pleurs, colère...).

D'un point de vue méthodologique, nous pourrions discuter (1) le choix d'un délai maximum de 3 jours pour la réalisation du test re-test (2) l'absence d'un questionnaire valide qui permettrait de valider les domaines de la spiritualité. Pour ce qui est du premier point, le délai de 3 jours est accepté et justifié par la spécificité de la population [72]. Ce qui ici peut être discuté est l'absence de délai minimum. En effet le re-test peut être réalisé le jour même ou jusqu'à 2 jours après la première évaluation. Il n'y a donc pas d'homogénéité entre les patients. Pourtant ce choix, nous l'avons réalisé en toute connaissance de cause. Nous n'avons pas souhaité faire revenir le patient, ou prolonger son hospitalisation uniquement pour la seconde évaluation. Il sera donc nécessaire lors de l'analyse de regarder de près le délai qui espace les deux remplissages des questionnaires.

Pour le second point, nous avons privilégié le questionnaire de l'EORTC comme questionnaire de référence car il est bref et méthodologiquement solide. Toutefois, le domaine de la spiritualité n'est pas abordé. C'est donc en comparant les deux questionnaires MVQOLI et QUAL-E entre eux que nous vérifierons que le domaine de la spiritualité est un critère valide.

Enfin, dans le cadre d'un essai clinique, il est important d'accorder une attention toute particulière à la rédaction de la lettre d'information remise au patient et au titre de l'étude puisque celui-ci doit être présent sur tous les documents relatifs à l'étude.

Le rappel de l'approche imminente de la mort, la précision d'un suivi jusqu'au décès, le caractère très avancé de la maladie sont des notions à ne pas indiquer si explicitement.

Le patient, s'il est prêt à participer à l'étude, n'est peut-être pas disposé à voir écrit noir sur blanc le sombre pronostic de sa maladie.

Le rôle important du médecin spécialisé en soins palliatifs

Le médecin spécialiste en soins palliatif est celui qui sera le plus à même d'évaluer la disposition d'un patient à participer à une recherche clinique sur la qualité de vie.

Il semble en effet essentiel que lorsque le patient participe à ce type d'étude il sache exactement où en est sa maladie. En effet, les questions relatives à la préparation à la mort, à la complétion de soi, à la gestion des affaires laissée à la famille... peuvent choquer, blesser, apeurer, effrayer un patient qui n'a pas commencé son cheminement pour se préparer à l'inéluctable, la mort.

Mais cette nécessité vient très probablement favoriser une surestimation de qualité de vie.

Conclusion et perspectives

Suite à ce travail, il apparaît que l'évaluation de la qualité de vie d'une population aussi spécifique que les patients atteints d'un cancer en fin de vie s'impose, que cela soit dans une optique de recherche, avec la réalisation d'essais cliniques, ou dans une optique d'individualisation des thérapeutiques et de prise en charge. Or actuellement en France, les médecins ont un besoin réel d'instruments de mesure fiables et validés, facilement utilisables et facilement interprétables.

Ainsi, il semble intéressant de poursuivre le développement de questionnaires de qualité de vie spécifique à cette population. Il est souhaitable dans un premier temps, de poursuivre les recherches afin d'adapter culturellement les instruments existants dans une autre langue. C'est pourquoi, malgré les difficultés rencontrées par le projet de recherche CEOLE, celui-ci doit être poursuivi. Dans cette optique, il est essentiel de redynamiser les centres actuellement acteurs de l'étude et sensibiliser d'autres centres à l'intérêt du projet et aux retombées attendues, notamment à la mise à disposition prochaine de nouveaux instruments de mesures validés et spécifiques.

Dans un second temps, il sera justifié, si la validation des questionnaires MVQOLI et QUAL-E ne s'avère pas satisfaisante, de développer un nouvel instrument répondant aux spécificités de la population des patients cancéreux français à la fin de leur vie.

D'autre part, lorsque nous aurons à disposition un questionnaire validé et spécifique à notre population d'étude il pourra être envisagé d'évaluer les thérapeutiques actuelles, les soins de support, les thérapies complémentaires, de façon à pouvoir mettre en exergue des prises en charge bénéfiques au bien-être du patient.

Quelles que soient les perspectives envisagées, il conviendra, dans ce contexte particulier qu'est la fin de la vie, de garder à l'esprit la sensibilité des patients et de privilégier les moyens humains pour développer des recherches méthodologiquement robustes et respectueuse des patients. A cette étape de la vie, le temps partagé avec le patient devrait ne pas être un frein à la progression du développement d'instruments de mesure de la qualité de vie.

Du temps, ils n'en n'ont plus ou plus guère, et ils sont pourtant souvent prêts à nous en accorder, alors pourquoi ne pas leur donner un peu du nôtre...

Références

1. Monge, J., et al., *Fibrous dysplasia in a 120,000+ year old Neandertal from Krapina, Croatia*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e64539.
2. Wilson, I.B. and P.D. Cleary, *Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes*. JAMA, 1995. **273**(1): p. 59-65.
3. World Health Organization, *The first ten years of the World Health Organization*. 1948.
4. Shumaker, S., R. Anderson, and S. Czajkowski, *Psychology tests and scales*. Spilker B (ed) Quality of life assessments in clinical trials, 1990. **Raven press**(New York): p. 95-113.
5. Oleson, M., *Content validity of the quality of life index*. Appl Nurs Res, 1990. **3**(3): p. 126-7.
6. Cella, D.F. and D.S. Tulsky, *Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement*. Cancer Invest, 1993. **11**(3): p. 327-36.
7. Revicki, D.A., et al., *Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States*. Qual Life Res, 2000. **9**(8): p. 887-900.
8. WHO, *Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)*. Qual Life Res, 1993. **2**(2): p. 153-9.
9. Leidy, N.K., D.A. Revicki, and B. Geneste, *Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion*. Value Health, 1999. **2**(2): p. 113-27.
10. Feld, R., *Endpoints in cancer clinical trials: is there a need for measuring quality of life?* Support Care Cancer, 1995. **3**(1): p. 23-7.
11. Gotay, C.C., et al., *Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development*. J Natl Cancer Inst, 1992. **84**(8): p. 575-9.
12. Bergner, M., *Quality of life, health status, and clinical research*. Med Care, 1989. **27**(3 Suppl): p. S148-56.
13. Wood-Dauphinee, S., *Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going?* J Clin Epidemiol, 1999. **52**(4): p. 355-63.
14. Osoba, D., *Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology*. J Clin Oncol, 1994. **12**(3): p. 608-16.
15. Guyatt, G., D. Feeny, and D. Patrick, *Issues in quality-of-life measurement in clinical trials*. Control Clin Trials, 1991. **12**(4 Suppl): p. 81S-90S.
16. Jette, A.M., et al., *The Functional Status Questionnaire: reliability and validity when used in primary care*. J Gen Intern Med, 1986. **1**(3): p. 143-9.
17. Ware, J.E., Jr., et al., *Choosing measures of health status for individuals in general populations*. Am J Public Health, 1981. **71**(6): p. 620-5.
18. Ware, J.E., Jr., *Standards for validating health measures: definition and content*. J Chronic Dis, 1987. **40**(6): p. 473-80.
19. Patrick, D.L. and M. Bergner, *Measurement of health status in the 1990s*. Annu Rev Public Health, 1990. **11**: p. 165-83.
20. Ferrans, C.E., et al., *Conceptual model of health-related quality of life*. J Nurs Scholarsh, 2005. **37**(4): p. 336-42.
21. Fiteni, F., et al., *Endpoints in cancer clinical trials*. J Visc Surg, 2014.
22. U.S. Department of Health and Human Services and F.a.D. Administration, *Guidance for Industry Clinical Trial endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>, May, 2007.
23. Shindoh, J., et al., *Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4566-72.
24. Panageas, K.S., et al., *When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(6): p. 428-32.
25. Bellera, C.A., et al., *Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: formal consensus method for the development of guidelines for standardised time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials*. Eur J Cancer, 2013. **49**(4): p. 769-81.
26. Bryant, J. and R. Day, *Incorporating toxicity considerations into the design of two-stage phase II clinical trials*. Biometrics, 1995. **51**(4): p. 1372-83.
27. Arpinelli, F. and F. Bamfi, *The FDA guidance for industry on PROs: the point of view of a pharmaceutical company*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 85.
28. Rodary, C., A. Leplege, and C. Hill, *[Evaluation of the quality of life in clinical research in cancerology]*. Bull Cancer, 1998. **85**(2): p. 140-8.

29. Moinpour, C.M., et al., *Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations*. J Natl Cancer Inst, 1989. **81**(7): p. 485-95.
30. Revicki, D.A., et al., *Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 70.
31. Jaisson-Hot, I., et al., [Methodology of economic assessment: example in oncology]. Bull Cancer, 2003. **90**(11): p. 939-45.
32. Wimberger, P., et al., *Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone*. Ann Oncol, 2012. **23**(8): p. 1979-85.
33. Steinmann, D., et al., *Prospective evaluation of quality of life effects in patients undergoing palliative radiotherapy for brain metastases*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 283.
34. Alifrangis, C., et al., *The experiences of cancer patients*. QJM, 2011. **104**(12): p. 1075-81.
35. Reboul-Marty, J. and R. Launois, *Les Indicateurs de Qualité de Vie : processus de Mesure et Validation*. Cardioscopies, juin 1995. n°33: p. 635-637.
36. U.S. Department of Health and Human Services, F. and C.f.D.E.a. Research, *Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 79.
37. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
38. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
39. EORTC, Q.o.l.g., *The EORTC QLQ-C30 Manuals, Reference Values and Bibliography*. 2002(EORTC Quality of Life Unit).
40. Sprangers, M.A., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules*. EORTC Study Group on Quality of Life. Qual Life Res, 1993. **2**(4): p. 287-95.
41. Bjordal, K. and S. Kaasa, *Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients*. Acta Oncol, 1992. **31**(3): p. 311-21.
42. Sprangers, M.A., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study*. J Clin Oncol, 1996. **14**(10): p. 2756-68.
43. Cull, A., et al., *Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module to assess the quality of life of ovarian cancer patients in clinical trials: a progress report*. Eur J Cancer, 2001. **37**(1): p. 47-53.
44. Cella, D.F., et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure*. J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 570-9.
45. Vilatte, J., *L'entretien comme outil d'évaluation*. Laboratoire Culture & communication, Université d'Avignon, 2007.
46. Bowling, A., *Mode of questionnaire administration can have serious effects on data quality*. J Public Health (Oxf), 2005. **27**(3): p. 281-91.
47. Schraub, S. and T. Conroy, *Qualité de vie et cancérologie*. Editions John Libbey Eurotext, 2002.
48. Wilson, K.G., et al., *Structured interview assessment of symptoms and concerns in palliative care*. Can J Psychiatry, 2004. **49**(6): p. 350-8.
49. Haley, S., W. Coster, and L. LH, *Paediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) : Development, standardisation and administration manual*. Boston, MA, New England Medical Centre Hospitals, 1992.
50. Kamper, R., L. Van Cleve, and M. Savedra, *Children with advanced cancer: responses to a spiritual quality of life interview*. J Spec Pediatr Nurs, 2010. **15**(4): p. 301-6.
51. Nightingale, C.L., et al., *Health-Related Quality of Life of Young Adult Survivors of Childhood Cancer: A Review of Qualitative Studies*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2011. **1**(3): p. 124-132.
52. Mendoza, T.R., et al., *The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory*. Cancer, 1999. **85**(5): p. 1186-96.
53. Byock, I.R. and M.P. Merriman, *Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS quality of life index*. Palliat Med, 1998. **12**(4): p. 231-44.
54. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.

55. de Kock, I., et al., *Conversion of Karnofsky Performance Status (KPS) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) to Palliative Performance Scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools*. J Palliat Care, 2013. **29**(3): p. 163-9.
56. Mei, A.H., et al., *Value of the Palliative Performance Scale in the prognostication of advanced cancer patients in a tertiary care setting*. J Palliat Med, 2013. **16**(8): p. 887-93.
57. Seow, H., et al., *The association of the palliative performance scale and hazard of death in an ambulatory cancer population*. J Palliat Med, 2013. **16**(2): p. 156-62.
58. Bakitas, M., et al., *Proxy perspectives regarding end-of-life care for persons with cancer*. Cancer, 2008. **112**(8): p. 1854-61.
59. Jaeschke, R., J. Singer, and G.H. Guyatt, *A comparison of seven-point and visual analogue scales. Data from a randomized trial*. Control Clin Trials, 1990. **11**(1): p. 43-51.
60. Falissard, B., *Valeur scientifique des mesures de qualité de vie et autres mesures subjectives réalisées en recherche cliniques?* e-memoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2004: p. 3 (1) : 19-23.
61. Fairclough, D., *design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials*. Chapman and Hall /CRC, 2002. **Interdisciplinary Statistics**.
62. Benzécri, J., *L'analyse des données : L'analyse des correspondances*. 1973.
63. Esplen, M.J., et al., *Development and validation of an instrument to measure the impact of genetic testing on self-concept in Lynch syndrome*. Clin Genet, 2011. **80**(5): p. 415-23.
64. Benzécri, J., *Correspondance Analysis Handbook*. 1992.
65. Saporta, G., *Probabilités, analyse des données statistique*. 2011.
66. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Cronbach's alpha*. BMJ, 1997. **314**(7080): p. 572.
67. Cronbach, L., *Coefficient alpha and the internal structure of tests*. Psychometrika, 1951(16 : 297-333).
68. Hamon, A. and M. Mesbah, *[Internal statistical validation of a quality of life questionnaire]*. Rev Epidemiol Sante Publique, 1999. **47**(6): p. 571-83.
69. Guilleux, A., et al., *Power and sample size determination in the rasch model: evaluation of the robustness of a numerical method to non-normality of the latent trait*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e83652.
70. Tricot, J. and M. Mesbah, *Un modèle de réponses aux items. Propriétés et comparaison de groupes de traitement en épidémiologie*. Revue de statistique appliquée, 200. **tome 48, n°4**: p. p.29-39.
71. Demeuse, M., *Introduction aux théories et aux méthodes de la mesure en sciences psychologiques et en sciences de l'éducation*. 2008.
72. Paiva, C.E., et al., *A critical analysis of test-retest reliability in instrument validation studies of cancer patients under palliative care: a systematic review*. BMC Med Res Methodol, 2014. **14**: p. 8.
73. de Vet, H.C., et al., *When to use agreement versus reliability measures*. J Clin Epidemiol, 2006. **59**(10): p. 1033-9.
74. Bredart, A., et al., *Validation of the EORTC QLQ-SAT32 cancer inpatient satisfaction questionnaire by self- versus interview-assessment comparison*. Patient Educ Couns, 2004. **54**(2): p. 207-12.
75. Spies-Dorgelo, M.N., et al., *Reproducibility and responsiveness of the Symptom Severity Scale and the hand and finger function subscale of the Dutch arthritis impact measurement scales (Dutch-AIMS2-HFF) in primary care patients with wrist or hand problems*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 87.
76. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977. **33**(1): p. 159-74.
77. Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York Academic Press, 1977.
78. Norman, G.R., K.W. Wyrwich, and D.L. Patrick, *The mathematical relationship among different forms of responsiveness coefficients*. Qual Life Res, 2007. **16**(5): p. 815-22.
79. !!! INVALID CITATION !!!
80. Terwee, C.B., et al., *On assessing responsiveness of health-related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation*. Qual Life Res, 2003. **12**(4): p. 349-62.
81. Husted, J.A., et al., *Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations*. J Clin Epidemiol, 2000. **53**(5): p. 459-68.
82. Crosby, R.D., R.L. Kolotkin, and G.R. Williams, *Defining clinically meaningful change in health-related quality of life*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(5): p. 395-407.
83. van Kampen, D.A., et al., *Determination and comparison of the smallest detectable change (SDC) and the minimal important change (MIC) of four-shoulder patient-reported outcome measures (PROMs)*. J Orthop Surg Res, 2013. **8**: p. 40.
84. Osoba, D., et al., *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. J Clin Oncol, 1998. **16**(1): p. 139-44.
85. Sprangers, M.A., et al., *Assessing meaningful change in quality of life over time: a users' guide for clinicians*. Mayo Clin Proc, 2002. **77**(6): p. 561-71.

86. Wyrwich, K.W., W.M. Tierney, and F.D. Wolinsky, *Using the standard error of measurement to identify important changes on the Asthma Quality of Life Questionnaire*. Qual Life Res, 2002. **11**(1): p. 1-7.
87. Cheung, Y.T., et al., *Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: Cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients*. J Clin Epidemiol, 2014.
88. Hagell, P., et al., *Effects of method of translation of patient-reported health outcome questionnaires: a randomized study of the translation of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) Instrument for Sweden*. Value Health, 2010. **13**(4): p. 424-30.
89. Acquadro, C., et al., *Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials*. Value Health, 2008. **11**(3): p. 509-21.
90. L., D., et al., *EORTC Quality of life Group Translation Procedure*. March 2009.
91. Guillemin, F., C. Bombardier, and D. Beaton, *Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines*. J Clin Epidemiol, 1993. **46**(12): p. 1417-32.
92. Beaton, D.E., et al., *Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures*. Spine (Phila Pa 1976), 2000. **25**(24): p. 3186-91.
93. Cull, A., et al., *EORTC Quality of life group translation procedure*. February 2002.
94. Swaine-Verdier, A., et al., *Adapting quality of life instruments*. Value Health, 2004. **7 Suppl 1**: p. S27-30.
95. Anota, A., et al., *Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization?* Qual Life Res, 2013.
96. Anota, A., et al., *Item response theory and factor analysis as a mean to characterize occurrence of response shift in a longitudinal quality of life study in breast cancer patients*. Health Qual Life Outcomes, 2014. **12**(1): p. 32.
97. Lancelot, R. and M. Lesnoff, *Sélection de modèles avec l'AIC et critères d'information dérivés*. Novembre 2005.
98. Schwartz, G.E., *Estimating the dimension of a model*. Annals Of Statistics, 1978. **6**(n°2): p. 461-464
99. Akaike, H., *Information theory and an extension of the maximum likelihood principle*. Second International Symposium on Information Theory, 1973: p. 267-281.
100. Aubry, R., *[When does palliative care begin and who decides?]*. Rev Prat, 2009. **59**(6): p. 774-5, 778-9.
101. Fan, Y., et al., *Prospective study of vinorelbine and capecitabine combination therapy in Chinese patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes*. Chemotherapy, 2010. **56**(4): p. 340-7.
102. Soria, J.C., et al., *Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2013. **24**(1): p. 20-30.
103. Grant, M. and V. Sun, *Advances in quality of life at the end of life*. Semin Oncol Nurs, 2010. **26**(1): p. 26-35.
104. Teno, J.M., I. Byock, and M.J. Field, *Research agenda for developing measures to examine quality of care and quality of life of patients diagnosed with life-limiting illness*. J Pain Symptom Manage, 1999. **17**(2): p. 75-82.
105. Steihauser, K.E., E.C. Clipp, and M. McNeilly, *In search of good death: Observations of patients, families and health care providers* Annals of Internal Medicine, 2000b(132): p. 825-832.
106. Yeung, E.W., P. French, and A.O. Leung, *The impact of hospice inpatient care on the quality of life of patients terminally ill with cancer*. Cancer Nurs, 1999. **22**(5): p. 350-7.
107. Addington-Hall, J. and M. McCarthy, *Dying from cancer: results of a national population-based investigation*. Palliat Med, 1995. **9**(4): p. 295-305.
108. Downey, L., et al., *Shared priorities for the end-of-life period*. J Pain Symptom Manage, 2009. **37**(2): p. 175-88.
109. Ferrell, B., et al., *The preparation of oncology nurses in palliative care*. Semin Oncol Nurs, 2010. **26**(4): p. 259-65.
110. Ferrell, B.R., K.H. Dow, and M. Grant, *Measurement of the quality of life in cancer survivors*. Qual Life Res, 1995. **4**(6): p. 523-31.
111. Stewart, A.L., et al., *The concept of quality of life of dying persons in the context of health care*. J Pain Symptom Manage, 1999. **17**(2): p. 93-108.
112. Steihauser, K.E., et al., *Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers*. J Pain Symptom Manage, 2001. **22**(3): p. 727-37.
113. Aspinall, F., et al., *What is important to measure in the last months and weeks of life?: A modified nominal group study*. Int J Nurs Stud, 2006. **43**(4): p. 393-403.

114. Zhang, B., M.E. Nilsson, and H.G. Prigerson, *Factors important to patients' quality of life at the end of life*. Arch Intern Med, 2012. **172**(15): p. 1133-42.
115. Steinhäuser, K.E., E.C. Clipp, and J.A. Tulsky, *Evolution in measuring the quality of dying*. J Palliat Med, 2002. **5**(3): p. 407-14.
116. Higginson, I.J. and M. McCarthy, *Validity of the support team assessment schedule: do staffs' ratings reflect those made by patients or their families?* Palliat Med, 1993. **7**(3): p. 219-28.
117. Fedel, P., L.L. Joosse, and L. Jeske, *Use of the Palliative Performance Scale version 2 in obtaining palliative care consults*. J Clin Nurs, 2013.
118. Anderson, F., et al., *Palliative performance scale (PPS): a new tool*. J Palliat Care, 1996. **12**(1): p. 5-11.
119. Woelk, C., *Combien de temps me reste-t-il?* can Fam Physician, 2009: p. 55 (12): e65-e68.
120. Lyons, K.D., et al., *Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care (FACIT-Pal) scale*. J Pain Symptom Manage, 2009. **37**(1): p. 23-32.
121. Sterkenburg, C.A., B. King, and C.A. Woodward, *A reliability and validity study of the McMaster Quality of Life Scale (MQLS) for a palliative population*. J Palliat Care, 1996. **12**(1): p. 18-25.
122. Steinhäuser, K.E., et al., *Do preparation and life completion discussions improve functioning and quality of life in seriously ill patients? Pilot randomized control trial*. J Palliat Med, 2008. **11**(9): p. 1234-40.
123. Wright, A.A., et al., *Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment*. JAMA, 2008. **300**(14): p. 1665-73.
124. Mack, J.W., et al., *End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences*. J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1203-8.
125. FDA., U.D.o.H.a.H.S., *Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims*. 2009.
126. Streiner, D. and G.R. Norman, *Health Measurement Scales. A Practical Guide to their development and use*. 2008.
127. Diehr, P., et al., *Quality of life at the end of life*. Health Qual Life Outcomes, 2007. **5**: p. 51.
128. Kenward, M.G., *Selection models for repeated measurements with non-random dropout: an illustration of sensitivity*. Stat Med, 1998. **17**(23): p. 2723-32.
129. Satty, A. and H. Mwambi, *Selection and pattern mixture models for modelling longitudinal data with dropout: an application study*. SORT 37, 2013: p. 131-152.
130. Gad, A. and N. Darwish, *A shared Parameter model for longitudinal data with missing values*. American journal of applied Mathematics and Statistics, 2013. **1**(2): p. 30-35.
131. Michiels, B., et al., *Selection models and pattern-mixture models to analyse longitudinal quality of life data subject to drop-out*. Stat Med, 2002. **21**(8): p. 1023-41.
132. Raboud, J.M., et al., *Estimating the effect of treatment on quality of life in the presence of missing data due to drop-out and death*. Qual Life Res, 1998. **7**(6): p. 487-94.
133. Rainbird, K.J., J.J. Perkins, and R.W. Sanson-Fisher, *The Needs Assessment for Advanced Cancer Patients (NA-ACP): a measure of the perceived needs of patients with advanced, incurable cancer. a study of validity, reliability and acceptability*. Psychooncology, 2005. **14**(4): p. 297-306.
134. Albers, G., et al., *Evaluation of quality-of-life measures for use in palliative care: a systematic review*. Palliat Med, 2010. **24**(1): p. 17-37.
135. Jordhoy, M.S., et al., *Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care*. Palliat Med, 2007. **21**(8): p. 673-82.
136. Granda-Cameron, C., et al., *Measuring patient-oriented outcomes in palliative care: functionality and quality of life*. Clin J Oncol Nurs, 2008. **12**(1): p. 65-77.
137. Hearn, J. and I.J. Higginson, *Outcome measures in palliative care for advanced cancer patients: a review*. J Public Health Med, 1997. **19**(2): p. 193-9.
138. Krikorian, A., J.T. Limonero, and M.T. Corey, *Suffering assessment: a review of available instruments for use in palliative care*. J Palliat Med, 2013. **16**(2): p. 130-42.
139. Emery, M.P., L.L. Perrier, and C. Acquadro, *Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions*. Health Qual Life Outcomes, 2005. **3**: p. 12.
140. Cohen, S.R., et al., *The McGill Quality of Life Questionnaire: a measure of quality of life appropriate for people with advanced disease. A preliminary study of validity and acceptability*. Palliat Med, 1995. **9**(3): p. 207-19.
141. Simmons, C. and P. Lehmann, *Tolls for strengths-based Assessment and evaluation*. 2013(Springer publishing company).
142. Schwartz, C.E., et al., *Evaluation of the Missoula-VITAS Quality of Life Index--revised: research tool or clinical tool?* J Palliat Med, 2005. **8**(1): p. 121-35.
143. Osse, B.H., et al., *Towards a new clinical tool for needs assessment in the palliative care of cancer patients: the PNPC instrument*. J Pain Symptom Manage, 2004. **28**(4): p. 329-41.

144. Macduff, C., *Respondent-generated quality of life measures: useful tools for nursing or more fool's gold?* J Adv Nurs, 2000. **32**(2): p. 375-82.
145. O'Boyle, C., et al., *The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL). Administration Manual*. Psychology reports, 1993(<http://epubs.rcsi.ie/psycholrep/39>).
146. Lagabriele, D., et al., *[A French tool for evaluation of home palliative care: adaptation of the Support Team Assessment Schedule]*. Sante Publique, 2001. **13**(3): p. 263-76.
147. Henoch, I., B. Axelsson, and B. Bergman, *The Assessment of Quality of life at the End of Life (AQEL) questionnaire: a brief but comprehensive instrument for use in patients with cancer in palliative care*. Qual Life Res, 2010. **19**(5): p. 739-50.
148. McCaule, R.P., *The McCaule Readiness for Death Instrument (MRDI): a reliable and valid measure for hospice care*. Hosp J, 1995. **10**(1): p. 15-26.
149. Steinhilber, K.E., et al., *Measuring quality of life at the end of life: validation of the QUAL-E*. Palliat Support Care, 2004. **2**(1): p. 3-14.
150. Steinhilber, K.E., et al., *Initial assessment of a new instrument to measure quality of life at the end of life*. J Palliat Med, 2002. **5**(6): p. 829-41.
151. O'Boyle, C.A., et al., *Individual quality of life in patients undergoing hip replacement*. Lancet, 1992. **339**(8801): p. 1088-91.
152. Cancer, L.L.C.I., *Les soins de support, pour mieux vivre les effets du cancer*.
153. AFSOS, *Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support*. Référentiels inter Régionaux en Soins Oncologiques de Support, 07/12/2012.
154. Earle, C.C., et al., *Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue?* J Clin Oncol, 2008. **26**(23): p. 3860-6.
155. Dancey, J., et al., *Quality of life scores: an independent prognostic variable in a general population of cancer patients receiving chemotherapy*. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res, 1997. **6**(2): p. 151-8.
156. Coates, A., F. Porzsolt, and D. Osoba, *Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy*. Eur J Cancer, 1997. **33**(7): p. 1025-30.
157. Kyriaki, M., et al., *The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: validity and reliability in a Hellenic sample*. Int J Cancer, 2001. **94**(1): p. 135-9.
158. Vierron, E. and B. Giraudeau, *Sample size calculation for multicenter randomized trial: taking the center effect into account*. Contemp Clin Trials, 2007. **28**(4): p. 451-8.
159. Bonett, D.G., *Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision*. Stat Med, 2002. **21**(9): p. 1331-5.
160. Julious, S.A., et al., *Sample sizes for cancer trials where Health Related Quality of Life is the primary outcome*. Br J Cancer, 2000. **83**(7): p. 959-63.
161. Julious, S.A. and S.J. Walters, *Estimating effect sizes for health related quality of life outcomes*. Stat Methods Med Res, 2013.
162. Walters, S.J., *Sample size and power estimation for studies with health related quality of life outcomes: a comparison of four methods using the SF-36*. Health Qual Life Outcomes, 2004. **2**: p. 26.
163. Cheung, Y.B., et al., *Variability and sample size requirements of quality-of-life measures: a randomized study of three major questionnaires*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4936-44.

Annexe

Annexe 1 : Liste des instruments identifiés

QUESTIONNAIRE

Ability Index

Anamnestic Comparative Self-Assessment (ACSA)

Assessment of Quality of Life (AQEL)

Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire (BCCQ)

Brief Hospice Inventory (BHI)

Burge Quality of Life Severity Scale (BQLSS)

CAMPAS-R

Canberra Symptom Score Card

Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS)

Cancer Leukemia Group B studies (CALGB)

Cancer Patient need Survey (CPNS)

Cancer Rehabilitation Evaluation System-short form (CARES-SF)

Condensed Memorial Symptom Assessment Scale (CMSAS)

Demoralization scale (DS)

Edmonton Functional Assessment Tool (EFAT)

Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

Emanuel et Emanuel Medical Directive

EORTC QLQ-C15

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-OES18

EORTC-TO22

European Neuroblastoma Study Group Quality of Life Assessment Form - Children (QLAF-C)

FACT-an

FACT-F

FACT-G

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Palliative (FACIT-PAL)

Functional Living Index-Cancer (FLIC)

Global Quality of Life Scales (Coates)

Global Visual analogue Scale
 Hebrew Rehabilitation Center for Aged QL (HRCA-QL)
 Holmes and Dikerson
 Home hospice Pain Assessment Instrument (HHPPA)
 Hospice care performance Inventory (HCPI)
 Hospice Quality of Life Index (HQLI)
 Initial Assessment of Suffering
 Karnofsky performance Scale (KPS)
 Lasry Sexual Functioning Scale for Breast Cancer patients
 Life Closure Scale (LCS)
 Life Evaluation Questionnaire (LEQ)
 Linear Analogue Self-Assessment (LASA) Scale
 McAdam Suffering problem score
 McCauley Readiness for Death Instrument (MRDI)
 McGill Pain Questionnaire (MPQ)
 McGill Quality of Life (MQOL)
 McGill Quality Of Life Questionnaire (MQOL)
 McMaster Quality of Life Scale (MQLS)
 MD Anderson Symptom Inventory (MDASI)
 Medical Research Council (MRC) UK Scale
 Memorial Symptom Assessment Scale - Global Distress Index (MSAS-GDI)
 Memorial Symptom Assessment scale - Short Form (MSAS-SF)
 Mini Suffering State Examination (MSSE)
 Minimal Documentation System - Symptom assessment (MIDOS)
 Missoulas-Vitas Quality of Life Index (MVQOLI-R)
 Multidimensional Quality of Life Scale (MQOLS-CA)
 Needs Assessment for Advanced Cancer Patient (NA-ACP)
 Needs at the End of life Screening Tool (NEST)
 Ontario Cancer Institute-Royal Marsden Linear Analogue Self Assessment Scale
 Padilla Quality Of Life Scale (MQOLS-CA)
 Palliative Care Assessment (PACA)
 Palliative Care Outcome Scale (POS)
 Patient Autonomy Questionnaire (PAQ)
 Patient Dignity Inventory (PDI)
 Patient needs Assessment Tool (PNAT)

PCCS

Performance Palliative Scale (PPS)

Problems and Need in Palliative Care (PNPC)

Problems and Need in Palliative Care -Short version (PNPC-sv)

Quality Of Life at the End Of Life Measure(QUAL-E)

Quality of Dying and Death (QODD)

Quality of End-Of-Life Care and Satisfaction With Treatment Scale (QUEST)

Quality of Life Index QQLI)

Resident Assessment Instrument (RAI-PC)

Rotterdam Symptom Checklist (RSCL)

Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL)

Schedule of Attitudes toward Hastened Death (SAHD)

Schedule of evaluation individuel quality of life questionnaire (SEIQoL)

SEIQoL-Direct Weighting (DW)

SF-36

Spiritual Needs Inventory (SNI)

Spitzer Quality of Life Index (SQLI)

State of Suffering-V (SOS-V)

Structured Interview for Symptoms and Concerns (SISC)

Subjective Well-being Scale (SWBS)

Support Team Assessment Schedule (STAS)

Symptom Distress Scale (SDS)

Symptom monitor

The ECOG-PS

The Qualitator

The Therapy Impact Questionnaire (TIQ)

The World Health Organization Functional Scale

The Zubrod Scale

Trent Hospice Audit Group, Quality standard of spiritual care (THAG)

TWiST

WHO Quality of Life Assessment Instrument (WHOQOL)

WHO symptom Checklist

Annexe 2 : Liste des publications

Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual Fluorouracil Dose Adjustment in FOLFOX Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Body-Area-Surface Dosing: A Phase II, Proof-of-Concept Study. Clin Colorectal Cancer.2012 Jun 8. [Epub ahead of print]

Poirier AL, Kwiatkowski F, Commer JM, D'Aillieres B, Berger V, Mercier M, Bonnetain F. Health-related quality of life in cancer patients at the end of life, translation, validation, and longitudinal analysis of specific tools: study protocol for a randomized controlled trial.Trials. 2012 Apr 20;13:39.

Poirier AL, Commer JM, Kwiatkowski F, Mercier M, Bonnetain F. Oncology blood transfusion and quality of life : Review. Transfus Clin Biol. 2010 Nov 1

Berthelot C, Morel O, Girault S, Verrière V, Poirier AL, Moroch J, Boucher Y, Le Jeune JJ, Lorimier G. Use of FDG-PET/CT for peritoneal carcinomatosis before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Nucl Med Commun. 2010 Oct 29.

Sallé A, Demarsy D, Poirier AL, Lelièvre B, Topart P, Guilloteau G, Bécouarn G, Rohmer V. Zinc Deficiency : A frequent and underestimated complication After Bariatric Surgery. Obes Surg. 2010 Aug 13.

Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, Poirier AL, Berger V, Gamelin E ; Oxaliplatin-related neurotoxicity : interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy ; Journal of Clinical Oncology 2007 ; 25 (25) :4028-9

Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier AL , Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E ; The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer ; The Pharmacogenomics Journal 2007, 1-12.

Rouitz E, Charasson V, Petain A, Boisdron-Celle M, Delord JP, Fonck M, Laurand A, Poirier AL, Morel A, Chatelut E, Robert J, Gamelin E ; Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients ; British Journal Of Cancer 2008.

Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, Gamelin E ; 5-Fluorouracil-related severe toxicity : A comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency ; Cancer Letters 249, 2007, 271-282